

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 杉野 英明
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1098 号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 pT1 (SM)大腸癌における腫瘍内、腫瘍外脈管侵襲とリンパ節転移の関係
論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 寺井 崇二
副査 准教授 大橋 瑠子

博士論文の要旨

背景

脈管侵襲は病理組織学的リンパ節転移リスク因子であり、内視鏡的完全切除 pT1 (SM) 癌の病理組織学的検索で脈管侵襲が陽性であれば、追加腸切除が考慮される。これまで、脈管侵襲は HE 染色標本を用い、腫瘍外間質を対象に評価されてきた。近年では脈管侵襲判定に、特殊染色の併用が推奨されている。特殊染色によりこれまで評価対象とされてこなかった腫瘍内脈管侵襲も同定される可能性があるが、大腸 pT1 (SM) 癌で、腫瘍内脈管侵襲がリンパ節転移リスク因子であるかどうかは明らかにはされていない。

目的

特殊染色標本により同定される脈管侵襲を腫瘍内・外とに分け、腫瘍内脈管侵襲がリンパ節転移と関連しているかどうかを検討した。

対象

2000～2016 年までに新潟大学臨床病理学分野で病理診断がなされたリンパ節郭清を伴う外科切除大腸 pT1 (SM) 癌 313 例を対象とした。

方法

大腸癌取扱い規約に従い、癌の肉眼型 (type 0-Ip とそれ以外)、大きさ、組織型 (分化型・未分化型)、SM 浸潤距離 (SM 浸潤度 $1,000\mu\text{m}$ 未満と $1,000\mu\text{m}$ 以上)、簇出 (Grade 1 と Grade 2/3) を HE 染色標本を用いて評価した。

また、低倍率 (4x10) で癌の粘膜下層浸潤部の癌発育先進線を決定し、それより内側を腫瘍内、外側を腫瘍外として脈管侵襲評価部位を分けた。リンパ管侵襲 (Ly) の判定には CAM5. 2/D2-40 二重免疫染色標本を用いた。静脈侵襲 (V) の判定には、VB 弾性線維染色を用いた。腫瘍内に同定された Ly, V はそれぞれ腫瘍内 Ly と腫瘍内 V、腫瘍外に同定された Ly, V はそれぞれ腫瘍外 Ly と腫瘍外 V とした。

病理学的因子とリンパ節転移との相関については、単変量解析を行った。その中で有意差を認めた因子については多重ロジスティックス回帰分析を行った。P 値 < 0.05 を有意差ありとした。

結果

1. 腫瘍内および腫瘍外脈管侵襲

CAM5. 2/D2-40 二重免疫染色標本を用いた Ly の頻度は、腫瘍外が 63. 3% (198/313), 腫瘍内が 40. 9% (128/313) であった。両者の陽性頻度は有意に相関していた ($P < 0. 001$)。 “

VB 染色を用いた V の頻度は、腫瘍外が 27. 8% (87/313), 腫瘍内が 5. 8% (18/313) であった。両者の陽性頻度は有意に相関していた ($P < 0. 001$)。

2. 大腸 pT1 (SM) 癌の臨床病理学的因子とリンパ節転移

対象症例 313 症例のリンパ節転移陽性率は 10. 5% (33/313) であった。単変量解析では、簇出と、腫瘍内 Ly, 腫瘍外 Ly の 3 因子のみが、リンパ節転移と有意に相関していた ($P = 0. 0004, 0. 003, 0. 001$)。単変量解析で有意差があった 3 因子を用いた多重ロジスティックス回帰分析では、腫瘍外 Ly と簇出のみが独立因子として残った。

考察

HE 染色標本を用いる場合、リンパ管内皮の同定や静脈の壁構造の確認が困難である。近年では HE 染色標本による脈管侵襲判定の診断精度と客観性を向上させるため、D2-40 免疫染色や elastica van Gieson 染色, Victoria blue 染色等の特殊染色が推奨されている。それに伴いこれまでの HE 染色標本では観察対象外とされてきた腫瘍内の脈管侵襲も同定可能になると考えられるが、腫瘍内に認められた脈管侵襲をリンパ節転移リスク因子と見なして良いかどうかについては、検討されていない。

本研究結果では、CAM5. 2/D2-40 二重染色標本で 40. 9% (128/313) に腫瘍内 Ly が、VB 弾性線維染色標本で 5. 8% (18/313) に腫瘍内 V が認められた。腫瘍内脈管侵襲陽性頻度は、腫瘍外 Ly (63. 3%), 腫瘍外 V (27. 8%) に比べ低値ではあったが、これらの大部分はこれまでの HE 染色標本では認識されてこなかったものである。腫瘍内・外の脈管侵襲は有意に相関しており、Ly については腫瘍内 Ly, 腫瘍外 Ly いずれも単変量解析ではリンパ節転移と有意に相関していた。しかし、多変量解析では腫瘍内 Ly はリンパ節転移とは有意な相関は示さなかった。これらのことから、特殊染色で同定される腫瘍内脈管侵襲は存在するものの、リンパ節転移の独立リスク因子ではないこと、従って特殊染色標本による腫瘍内脈管侵襲陽性所見は、内視鏡的完全切除大腸 pT1 (SM) 癌の追加腸切除考慮因子にはならないと考えられる。腫瘍外 Ly がリンパ節転移リスク因子や予後不良因子であることは、一部の他臓器癌でも報告されている。一方で腫瘍内 Ly がリンパ節転移リスク因子にならないことは、腫瘍内ではリンパ管はリンパ液循環としての機能を消失し、リンパ液の腫瘍外への流出が無いことに起因していると推定される。

本研究結果では、VB 弾性線維染色で評価した V は、腫瘍内・外いずれもリンパ節転移とは有意な相関を示さなかったが、脈管侵襲を Ly と V とに分けて検討した場合、V はリンパ管侵襲とは相関しないという報告もある。Ly と V は併存することも多いことから、V 陽性が間接的にはリンパ節転移リスク因子としての意味を持ちうることは否定できない。しかし、免疫染色により診断精度の高い腫瘍外 Ly 判定が可能になれば、V のリンパ節転移リスク因子としての意義はなくなる可能性も示唆される。

結論

CAM5. 2/D2-40 二重免疫染色, VB 弾性線維染色を用いた本研究では、腫瘍内にも Ly, V は存在するものの、いずれも独立したリンパ節転移リスク因子ではなく、腫瘍外 Ly のみが独立したリンパ節転移リスク因子であった。HE 染色標本にこれら特殊染色を併用して内視鏡的完全切除大腸 pT1 (SM) 癌の治療方針を決定する際には、腫瘍外 Ly 陽性のみが有用な所見であり、腫瘍内 Ly 陽性および V 陽性は、追加腸切除考慮因子とはならない可能性が考えられた。

審査結果の要旨

CAM5. 2/D2-40 二重免疫染色, VB 弾性線維染色を用いた本研究では、腫瘍内にも Ly, V は存在するものの、いずれも独立したリンパ節転移リスク因子ではなく、腫瘍外 Ly のみが独立したリンパ節転移リスク因子であることを解明したことから、学術的価値は高く、学位論文としての価値に値する。