

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 木戸 知紀
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 575 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 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 大腸癌における S-100 免疫組織化学により診断される神経侵襲の臨床的意義

論文審査委員 主査 教授 青柳 豊
副査 教授 西條 康夫
副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【緒言】神経侵襲 (NI) は大腸癌根治切除後の予後不良因子の一つとされている。過去の報告では、神経侵襲は HE 染色で診断されていることが多い。しかし、HE 染色による診断では、癌の間質反応によって誘導された線維芽細胞と神経組織を鑑別することが難しいことから、NI の診断を行うことが困難な場合もある。よって、免疫組織化学によって神経組織を同定し、それをもとに NI の診断を行う方法が考案された。しかし、免疫組織化学によって診断される神経侵襲の臨床的意義は明らかにされていない。本研究の目的は、大腸癌において免疫組織化学を用いて診断された NI の臨床的意義を明らかにすることである。

【方法】1999 年 1 月から 2006 年 12 月に当科で R0 手術が施行された pT2 以深 Stage I-III 大腸癌 197 例を対象とした。神経組織の免疫組織化学には、シュワン細胞の細胞質および核に含まれる S-100 蛋白に対する抗体である抗 S-100 ポリクローナル抗体を使用した。NI の定義は大腸癌取扱い規約第 8 版に準じた。つまり、(1) 癌胞巣が神経線維束に浸潤する場合、(2) 癌胞巣が神経線維束に沿って存在する場合、(3) 癌胞巣が筋層間 (Auerbach) 神経叢を置換するように進展する場合、を NI と定義した。そして、HE 染色で診断された神経侵襲を HE NI、S-100 染色で診断された神経侵襲を S-100 NI とした。また、NI をその存在部位により、腫瘍内 NI (intra NI) と腫瘍外 NI (extra NI) とに分類した。そして、NI 陽性症例を intra NI 群と extra NI 群とに分類した。なお、intra NI と extra NI の両者を認めた症例は、extra NI 群に分類した。神経侵襲の有無と臨床病理学的因子との関連について Mann-Whitney U 検定または Fisher の直接確率法を用いて解析した。生存時間解析は、全生存率と無再発生存率を Kaplan-Meier 法で算出し、log-rank 検定を用いて生存曲線の比較を行った。さらに、log-rank 検定で有意であった臨床病理学的因子と術後成績との関連について Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

【結果】NI の頻度は、HE NI が 63 例 (32.0%)、S-100 NI が 123 例 (62.4%) であった ($P < 0.001$)。HE 染色による NI 診断では、intra NI 群が 50 例 (25.4%)、extra NI 群が 13 例 (6.6%) であった。また、S-100 染色による NI 診断では、intra NI 群が 107 例 (54.3%)、extra NI 群が 16 例 (8.1%) であった。S-100 NI は、腫瘍径、深達度、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、そしてリンパ節転移との間に有意な関連を認めた。全生存率に関する多変量解析では、S-100 NI のみが独立した予後不良因子であった。無再発生存率に関する多変量解析では、静脈侵襲および S-100 NI が独立した予後不良因子であった。

【考察】大腸癌において免疫組織化学によって診断される NI が臨床的意義を有するか否かは臨床上の未解明な問題点であった。申請者は、今回の検討で、1) 免疫組織化学 (S-100 染色) を行った場合に NI の頻度が上昇すること、2) 免疫組織化学を行った場合に intra NI の頻度が上昇すること、3) 免疫組織化学によって診断された NI は全生存率と無再発生存率における独立した予後不良因子であること、を明らかにした。大腸癌において、HE 染色で診断される NI の頻度と免疫組織化学で診断される NI の頻度を比較した論文は、過去に 2 編存在する。これらの報告では、今回の申請者の検討と同様に、免疫組織化学を使用した場合に NI の頻度は上昇すると報告されている。しかし、その理由については、これまで明らかにされてこなかった。そこで申請者は、免疫組織化学を使用した場合には、HE 染色のみでは診断が困難である腫瘍内に存在する NI が診断可能となるという仮説を立てた。そして、それを証明するために NI をその存在部位から intra NI と extra NI に分類し、HE 染色および S-100 染色における intra NI 群と extra NI 群の頻度を算出した。その結果、S-100 染色では intra NI 群の頻度が上昇することが明らかとなった。したがって、免疫組織化学による NI の診断では、HE 染色のみでは診断が困難な腫瘍内に存在する NI が診断可能となり、NI の頻度が上昇することが示唆された。

【結論】免疫組織化学によって診断される NI は、大腸癌根治切除後の独立した予後不良因子である。

審査結果の要旨

本研究では、大腸癌において免疫組織化学を用いて診断された神経侵襲 (NI) の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

1999 年 1 月から 2006 年 12 月に新潟大学消化器一般外科で R0 手術が施行された pT2 以深 Stage I-III 大腸癌 197 例を対象とした。

神経組織の免疫組織化学には抗 S-100 ポリクローナル抗体を使用した。NI の頻度は、HE 染色 NI (32.0%) に比し S-100 染色 NI が (62.4%) 有意に高かった ($P < 0.001$)。HE 染色では、腫瘍内 NI (intra NI) 群が 50 例 (25.4%)、腫瘍外 NI (extra NI) 群が 13 例 (6.6%) であり、また、S-100 染色には、intra NI 群が 107 例 (54.3%) と上昇し、extra NI 群は 16 例 (8.1%) であった。S-100 NI は、腫瘍径、深達度、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、そしてリンパ節転移との間に有意な関連を認めた。全生存率に関する多変量解析では、S-100 NI のみが独立した予後不良因子であり、無再発生存率に関する多変量解析では、静脈侵襲および S-100 NI が独立した予後不良因子であった。

本研究は免疫組織化学を用いた NI が大腸癌根治切除後の独立した予後不良因子である事を明らかにしたものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。