

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 滝沢 一泰
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 591 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 浸潤性膵管癌における簇出と臨床病理学的因子および予後との関連

論文審査委員 主査 教授 青柳 豊
副査 准教授 野本 実
副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】膵癌は罹患数と死亡数がほぼ同数で、難治性消化器癌の代表である。膵癌の予後予測因子としては組織分化度、リンパ節転移の有無、癌遺残の有無などの病理学的因子が報告されている。近年、大腸癌、食道癌などの消化器癌において、簇出が腫瘍の浸潤性発育を反映し予後予測因子であることが報告されている。簇出とは癌発育先進部の間質に認められる 5 個未満の細胞からなる癌巣と定義され、膵癌では簇出を評価した報告は少ない。膵癌の発育先進部は線維芽細胞の増生や随伴性膵炎による炎症細胞浸潤により、簇出の評価は容易でない。しかし、上皮性サイトケラチンに対する AE1/AE3 免疫染色を行うことで、間質中の簇出を診断することは比較的容易になる。

申請者らの研究目的は、浸潤性膵管癌を対象として、HE 染色および AE1/AE3 免疫染色を行い簇出の評価方法を確立することである。また、簇出の予後予測因子としての臨床的意義を解明することである。

【方法】1990 年から 2010 年に切除された浸潤性膵管癌 81 例を対象とした。切除標本を 10%ホルマリンで固定後に原発巣を 4-5mm 間隔で全割し、パラフィン包埋ブロック作製後薄切し、HE 染色標本を作製した。腫瘍の最大断面を代表切片とし、当該切片のブロックから再度 3 μ m の連続切片を作製して、それぞれ HE 染色、AE1/AE3 免疫染色を行った。癌発育先進部を観察し、簇出最頻出である 20 \times 10 倍 1 視野を選択し、顕鏡して簇出数を算出した。

各染色別の簇出のカットオフ値は、Cox 比例ハザードモデルによるカイ二乗値を基準として決定した。累積生存率曲線は Kaplan-Meier 法にて算出、log-rank 法にて検定し、 $P < 0.05$ を有意差ありと定義した。

【結果】簇出検出個数の平均 \pm 標準誤差は HE 染色で 7.8 ± 0.5 個、AE1/AE3 免疫染色で 15.3 ± 1.0 個であり、AE1/AE3 免疫染色を用いて評価した方が有意に簇出検出個数は増加した ($P < 0.001$)。各染色別の簇出カットオフ値は、HE 染色では 13 個以上 ($\chi^2=23.123$, $P < 0.001$) を高簇出群、AE1/AE3 免疫染色では 15 個以上 ($\chi^2=9.236$, $P = 0.002$) を高簇出群と決定した。

HE 染色、AE1/AE3 免疫染色ともに高簇出群は TNM 分類での G3 (低分化型) と有意に関連していた (各々、 $P = 0.016$, $P < 0.001$)。

多変量解析では、TNM 分類 G3 (ハザード比 2.062, $P = 0.011$)、顕微鏡的癌遺残 (ハザード比 2.603, $P = 0.001$) および HE 染色での高簇出 (ハザード比 5.213, $P < 0.001$) が独立した有意な予後不良因子であ

った。HE染色で評価された高簇出群の累積2年生存率は0%、生存期間中央値は11か月であり、低簇出群の累積2年生存率43.1%、生存期間中央値21か月と比較して有意に術後成績は不良であった($P < 0.001$)。

【考察】申請者は新しい3つの知見を得た。第1に、HE染色では13個以上、AE1/AE3免疫染色では15個以上の簇出を認める高簇出群は、低簇出群と比べ有意に予後不良であった。第2に高簇出群は低分化型膵癌と関連していたが、リンパ節転移や脈管侵襲との関連はなかった。第3に多変量解析において、HE染色で評価した簇出、TNM分類G3(低分化型)および顕微鏡的癌遺残が独立した有意な予後不良因子であった。

申請者らの研究は、HE染色での簇出評価において、最もよく予後を予測する簇出高度陽性の判定基準を策定した初の研究である。多変量解析の結果では、HE染色での高簇出が最も強い独立した予後不良因子であった。AE1/AE3免疫染色でHE染色より多数の簇出が検出されるにもかかわらず、HE染色で診断された簇出高度陽性判定基準のほうが予後因子として有用であった。この原因としては、AE1/AE3免疫染色はすでに生物学的活性を失っている癌細胞も簇出として計測している可能性が考えられた。

高簇出は局所進行因子である門脈浸潤陽性や神経叢浸潤陽性、顕微鏡的癌遺残と関連がなく、簇出は局所進展を反映していないことになる。さらに、高簇出は脈管侵襲陽性やリンパ節転移陽性とも関連がなく、高簇出群が予後不良となる原因は明らかではない。簇出の分子生物学的機序は、上皮間質転換に類似し組織遊走能を獲得することで浸潤・転移をもたらすという報告もあるが、一定の見解は得られていない。

多変量解析の結果では、TNM分類G3(低分化型)、顕微鏡的癌遺残およびHE染色での高簇出が独立した有意な予後不良因子であった。TNM分類のGradeはWHOによる簡便なgrading systemとして普及しており、その有用性も十分に検討されている。顕微鏡的癌遺残は局所再発因子や予後因子として報告されており、手術では癌遺残なく切除することが重要である。HE染色における高簇出はそれらの因子より強い予後不良因子であった。

【結論】浸潤性膵管癌の簇出診断では、HE染色(簇出カットオフ値13個)の方がAE1/AE3免疫染色(簇出カットオフ値15個)より予後因子として有用であった。

審査結果の要旨

本研究では浸潤性膵管癌を対象として、HE染色およびAE1/AE3免疫染色の簇出の評価方法を確立し予後予測因子としての臨床的意義を解明することを目的とした。

1990年から2010年に切除された浸潤性膵管癌81例を対象とした。

簇出検出個数の平均±標準誤差はHE染色で 7.8 ± 0.5 個、AE1/AE3免疫染色で 15.3 ± 1.0 個であり、簇出検出個数はAE1/AE3免疫染色が有意に高かった($P < 0.001$)。簇出カットオフ値を、HE染色では13個以上を、AE1/AE3免疫染色では15個以上を高簇出群とすると、HE染色、AE1/AE3免疫染色ともに高簇出群はTNM分類でのG3(低分化型)と有意に関連していた。多変量解析では、TNM分類G3、顕微鏡的癌遺残およびHE染色での高簇出が独立した有意な予後不良因子であった。HE染色で評価された高簇出群の累積2年生存率は0%、生存期間中央値は11か月であり、低簇出群の累積2年生存率43.1%、生存期間中央値21か月と比較して有意に不良であった($P < 0.001$)。

本研究は、浸潤性膵管癌の簇出診断では、AE1/AE3免疫染色に比較しHE染色が予後因子としてより有用である事を示したものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。