| 博士論文の要旨及び審査結果の要旨 | |
|---|---|
| 氏名 | 橋本　喜文 |
| 学位 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 新大院博（医）第 820 号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 博士論文名 | 進行大腸癌の発育先進部における間質線維化反応の臨床的意義 |
| 論文審査委員 | 主査　教授　味岡　洋一 |
| | 副査　准教授　関根　正幸 |
| | 副査　教授　若井　俊文 |

博士論文の要旨

【緒言】大腸癌の発育先進部における病理所見は，大腸癌 R0 切除後のリンパ節転移や無再発生存率に関連した重要な因子である．つまり，大腸癌の発育先進部において観察される簇出や低分化胞巣は，上皮間葉転換の表現型とされ，癌の進展と活動性を示す指標と考えられる．一方，Tumor-infiltrating lymphocytes や Crohn-like lymphoid reaction は，生体の免疫反応であり，癌の進展に対する防御の程度を示す指標であると考えられる．このように，大腸癌の発育先進部では，癌の進展と活動性，および免疫反応による防御の両者を同時に観察することができる．大腸癌の発育先進部における間質線維化反応（Desmoplastic reaction : DR）は，間質で線維芽細胞などが増生した状態を指し，早期大腸癌における粘膜下層浸潤の有無を判定する際に有用である．しかし，DR が癌の進展と活動性を示す指標であるか，それとも免疫反応による防御の程度を示す指標であるかについてはこれまで明らかになっていない．さらに，進行大腸癌における DR の臨床的意義に関しては，これまでに予後不良因子であるとの報告が散見されるものの，一定の見解が得られていない．本研究の目的は，進行大腸癌の発育先進部における DR の臨床的意義を明らかにすることである．【対象と方法】2006 年 1 月から 2011 年 12 月までの間に当科で R0 手術が施行された pT3 以深 Stage II/III 大腸癌のうち，家族性大腸腺腫症および炎症性腸疾患合併症例を除外した 173 例を対象とした．術後観察期間の中央値は 62 か月（範囲 : 3－106 か月）であった．本研究では，大腸癌発育先進部の病理所見として，DR，簇出，および低分化胞巣を評価した．原発巣を含む切除腸管を 10%ホルマリンで固定し，5 mm スライスで長軸方向に全割した．DR の診断は，病理組織診断時に切除検体から作製されたすべての HE 標本を観察して行われた．癌の深達度が漿膜下層以深に及ぶ領域を観察し，Ueno らの基準に従って DR を分類した．すなわち，ケロイド様線維や粘液様間質が認められず，細い膠原線維が多層性に形成される成熟型（Mature : DR1），癌発育先進部の間質中に好塩基性の太い膠原線維の束からなるケロイド様線維が認められる中間型（Intermediate : DR2），やや好酸性の粘液様間質で囲まれたケロイド様線維が不規則に認められる未熟型（Immature : DR3）と定義した．なお，DR 診断は他のすべての臨床病理学的情報を秘匿して行われた．簇出は，癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または 5 個未満の構成細胞からなる癌胞巣と定義した．簇出が最も高度な領域を選択して 20×10 倍視野で観察し，簇出の個数をカウントした．そして，簇出の個数が 4 個以下であ

る場合をGrade 1（G1），5個以上9個以下である場合をGrade 2（G2），10個以上である場合をGrade 3（G3）と分類した．低分化胞巣は，5個以上の癌細胞からなる比較的大型の腺腔形成の乏しい癌胞巣と定義した．低分化胞巣が最も高度な領域を選択して20×10倍視野で観察し，低分化胞巣の個数をカウントした．そして，低分化胞巣の個数が4個以下である場合をGrade 1（G1），5個以上9個以下である場合をGrade 2（G2），10個以上である場合をGrade 3（G3）と分類した．大腸癌発育先進部に認められるDR，簇出，および低分化胞巣について，観察者間の診断の一致度を測定するため，二人の診断医が独立してDR，簇出，および低分化胞巣を評価した．診断の一致度は，κ統計量を用いて評価した．【結果】DR3は，静脈侵襲（$P = 0.026$），リンパ節転移（$P = 0.003$），簇出（$P = 0.012$），および低分化胞巣（$P < 0.001$）との間に統計学的に有意な関連を認めた．無再発生存率に関する単変量解析では，簇出G3（$P = 0.034$），DR3（$P = 0.003$）で有意に予後が不良であった．多変量解析では，DR3がハザード比1.539（95%信頼区間：1.146－2.066）であり，独立した予後不良因子であった（$P = 0.004$）．DR，簇出，低分化胞巣診断のκ統計量は，それぞれ0.448，0.449，0.646であった．すなわち，大腸癌発育先進部の病理所見の中でDRの診断一致度は中等度であり，低分化胞巣と比較して低かった．【考察】申請者らは，今回の検討で，DR3は進行大腸癌において無再発生存率に関する独立した予後不良因子であること，DRの診断一致度は中等度であり，同じく進行大腸癌の発育先進部で観察される低分化胞巣と比較して不良であることを明らかとした．今回の検討により，DRは早期大腸癌のみならず，進行大腸癌においても臨床的意義を有する可能性が示唆された．

審査結果の要旨

大腸癌の発育先進部病理所見は、大腸癌R0切除後のリンパ節転移や無再発率に関連した重要な因子であるが、それには癌の進展因子としての簇出と低分化胞巣、宿主側の防衛因子としての免疫反応と間質線維化反応（DR: desmoplastic reaction）が知られている。本研究では、進行大腸癌の発育先進部におけるDRの臨床的意義について検討した。R0手術が施行されたpT3以深StageⅡ/Ⅲ大腸癌173例を対象とした。DRは既存の定義に従い、DR1（成熟型）、DR2（中間型）、DR3（未熟型）に分類した。DR3は、静脈侵襲、リンパ節転移、簇出、低分化胞巣と有意に関連しており、無再発生存率に関する多変量解析ではDR3は独立した予後不良因子であった。DR、簇出、低分化胞巣の診断者間一致率（κ統計量）はそれぞれ0.448、0.449、0.646であり、大腸癌発育先進部の病理所見の中でDRの診断一致度は中等度であった。これらのことから、DRは進行大腸癌にとって臨床的意義を有する可能性が示唆された。

以上より本研究は、DRは進行大腸癌の予後予測因子としての意義を有する可能性を明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。