

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

学位番号甲第 511 号

学位申請者 : 木<sup>き</sup> 村<sup>むら</sup> 隆<sup>りゅう</sup> 輔<sup>すけ</sup>

主論文 : Desmoplastic reaction in biopsy specimens of early colorectal cancer: A Japanese prospective multicenter study

(早期大腸癌の生検標本に於ける Desmoplastic Reaction の意義 : 日本多施設共同前向き研究)

著者 : Ryusuke Kimura, Takahiro Fujimori, Kazuhito Ichikawa, Yoichi Ajioka, Hideki Ueno, Yasuo Ohkura, Hiroshi Kashida, Kazutomo Togashi, Takashi Yao, Ryo Wada, Toshiaki Watanabe, Atsushi Ochiai, Tamotsu Sugai, Kenichi Sugihara, Yoshinori Igarashi

公表誌 : Pathology International 62 (8) : 525-531, 2012

論文内容の要旨 :

#### 目的

近年内視鏡診断及び治療の技術が進歩し、術前に深達度のある程度予想し、リンパ節転移を来さないと考えられる病変に対しては内視鏡治療が選択されるようになってきた。しかし術前内視鏡診断は一部の先進施設でのみ行なわれているのが現状であり、汎用性の高い診断方法が望まれる。先に行なわれた後ろ向き検討にて、生検で認められる Desmoplastic Reaction (DR) が転移浸潤能をもつ粘膜下層浸潤 1000  $\mu$ m 以上 (SM2) の指標となることが示唆された。今回その結果を裏付けるため前向き検討を行なった。

#### 対象と方法

2008 年 9 月から 2010 年 1 月まで、大腸癌研究会“DR に関する研究委員会” 所属 11 施設より、初回通常内視鏡観察で早期大腸癌と診断され、生検にて腺癌と診断された症例が登録された。100 例を目標に症例を収集し、

年齢、性別、部位、組織型、内視鏡形態分類（有茎性、無茎性）についてそれぞれの施設の記録を参照し、DRの有無を各施設の病理医が評価した。これらの症例の外科手術あるいは内視鏡的粘膜切除術によって得られた切除検体から組織型、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移の有無を評価した。深達度がT1以深の症例、未治療の症例は除外した。DRは1) 癌として妥当な組織が存在する 2) 浸潤性がある場合にはそれをもって陽性とし ない 3) 炎症細胞浸潤はDRと判定しない、少なくとも領域性をもった膠原線維の増生と線維芽細胞が観察できるときに陽性と判定する。4) 特染は用いないでHE染色で判定する。種々の増殖因子やdesmin（陰性）、 $\alpha$ -SMA（陽性）などは参考資料とするが、それにとらわれない。以上を満たすときDR陽性と判定すると定義した。

## 結果

### ・臨床病理学的特徴

全112症例が登録され78例が男性で、34例が女性であった。DRは53例43.5%に認められた。

深達度がT1以深の症例、未治療の症例が除外され81症例を検討した。

81例の内訳は男性60例、女性21例であった。内視鏡的治療が行われたものが18例、手術によるものが63例であった。組織学的分類では高分化管状腺癌が64例、中分化管状腺癌が14例、低分化癌、印環細胞癌、粘液癌が各々1例ずつ認められた。深達度は粘膜下層浸潤1000 $\mu$ m以下（pM及びpSM1）が27症例、pSM2が54症例であった。内視鏡診断した肉眼型は5例が有茎性で、76例が非有茎性であった。生検標本でのDR陽性は40例で、陰性が41であった。

### ・DRの有無と臨床病理学的特徴の相関

DR陽性の群では陰性の群に比べSM浸潤距離は有意に深かった、組織型も2群間で有意さを認めたが、他の因子（年齢、性別、腫瘍の大きさ、腫瘍の部位）ではDRの有病率に有意差を認めなかった。

### ・DRの有無と進達度の相関

粘膜下層浸潤1000 $\mu$ m以下（pM及びpSM1）の群とpSM2群の2groupに分けてDRの有無を比較した。pM及びpSM1群は27例でそのうちDR陽性が3例、陰性が24例、pSM2群は54例でDR陽性が37例、陰性が17例という結果であった。DRのpSM2診断に対する感度、特異度はそれぞれ92.5%、58.6%という結果となった。この結果を有茎性病変および非有茎性病変に二分して再評価すると、非有茎性病変においてはDR陽性のpM及びpSM1群は2例、pSM2群は35例、DR陰性ではそれぞれ23例と16例という結果となった。感度94.6%、特異度59.0%であった。

また、pSM2癌の中に生検DR陰性例が17例存在したが、それらを再検討すると切除検体ではいずれもDR陽性であった。DRが陰性になった原因として1) 生検部位が適切でなかった（7例）2) 生検標本の診断が間違っていた（9例）などの理由が考えられた。これらの要素を加味すると感度93.9%、特異度75.0%という結果となった。非有茎性病変のみでは感度95.7%、特異度76.7%となった。

## 考察と結論

DRは浸潤癌の間質に認める筋繊維芽細胞の浸潤であり、癌が粘膜筋板を超えて浸潤すると増え始めると考えられている。既報論文で早期大腸癌の切除検体にDRを認めることが浸潤癌を示唆するという報告が有るが、本論文

は pSM1 と pSM2 に分けて DR の有無を前向きに検討した初めての報告となる。今回の検討で非有茎性病変の生検に於いて DR は粘膜下層深部浸潤を示唆する所見と考えられ、生検報告書に DR の有無を記載することは適切な治療選択のための一助と成ると考えられた。感度を上げるためには病変の浸潤度をもっとも表していると考えられる部位からの適切な生検採取、病理医への DR 診断の普及等が重要である。

## 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 511 号	氏 名	木 村 隆 輔
論文審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	前 谷 容
	副 査	鈴 木 康 夫
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	草 地 信 也
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>平成 26 年 7 月 22 日 (火) 16:00-17:00 医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査者の出席の下で学位審査を行った。</p> <p>1. 提示された研究の概要</p> <p>背景・目的：内視鏡治療適応の判断情報として重要な癌の深達度を予測するために、生検で認められる Desmoplastic Reaction (DR) と粘膜下層浸潤 1000 <math>\mu\text{m}</math> 以上との相関について検討した。対象と方法：2008 年 9 月から 2010 年 1 月まで、大腸癌研究会“DR に関する研究委員会” 所属 11 施設より、生検にて腺癌と診断された早期大腸癌症例 100 例以上を収集し、年齢、性別、部位、組織型、内視鏡形態分類 (有茎性、無茎性) と生検材料における DR の有無を評価した。更に、これらの症例の外科的切除あるいは内視鏡的粘膜切除術によって得られた検体を用いて組織型、壁深達度、脈管侵襲、リンパ節転移の有無を評価した。結果：112 症例の登録症例から深達度が、T1 以深の症例および未治療の症例を除外し 81 症例を検討した。男女比は 60 対 21。内視鏡的治療例 18 例、手術例 63 例であった。深達度は粘膜下層浸潤 1000 <math>\mu\text{m}</math> 以下 (pM 及び pSM1) が 27 症例、pSM2 が 54 症例であった。内視鏡診断した肉眼型は 5 例が有茎性で、76 例が非有茎性であった。生検での DR 陽性は 40 例で、陰性が 41 であった。DR の有無と臨床病理学的特徴の相関を検討したところ、DR 陽性の群では陰性の群に比べ SM 浸潤距離は有意に深かった。組織型も 2 群間で有意差を認めた。DR 陽性の pSM2 診断に対する感度、特異度は 92.5%、58.6%、非有茎性病変に限定すると、94.6%・59.0% であった。考察と結論：癌病変表層から採取される鉗子生検組織における desmoplastic reaction の有無が治療法選択の重要な根拠となる深達度の推定に有用であることを明確にした。</p> <p>2. 質疑応答</p> <p>主たる質問内容を以下に記す。①中央判定で全例の評価を行なったか。②有茎性、非有茎性での検討は行なわれているが、隆起型、陥凹型で評価は行なわれたか、その場合 DR の陽性率に違いはあるか。申請者は、これらの質疑について適切に応答し、研究の制限や今後の課題について言及した。</p> <p>3. 審議</p> <p>申請研究を癌病変表層から採取される鉗子生検組織における desmoplastic reaction の有無が治療法選択の重要な根拠となる深達度の推定に有用であることを明確にした価値あるものと認定し、学位授与に相当すると判断した。</p>		