

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

鳥羽崇仁より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 523 号

学位申請者 : と ば たか ひと
鳥 羽 崇 仁

学位審査論文 : Histological phenotype is correlated with the wall-invasion pattern of gallbladder adenocarcinoma

(胆嚢癌における壁浸潤様式と組織学的形質の相関)

著 者 : Takahito Toba, Hiroshi Kijima, Kenichi Hakamada, Yoshinori Igarashi

公 表 誌 : Biomedical Research 35 (5):295-302, 2014

論文内容の要旨 :

胆嚢癌は本邦では比較的多く見られ、その多くは進行するまで無症状に経過し、画像診断が進歩した現在でも早期発見が困難なことから予後不良な疾患の一つである。現在、外科切除が治癒を期待できる唯一の治療だが、術後治療に関して一定の知見はない。切除後の再発も高頻度に認められ、5年生存率は約10-30%と予後不良である。よって、胆嚢癌の予後不良群を予め抽出することは、切除後の経過観察や治療方針の決定において重要と考えられる。これまでに様々な研究が行われ、組織学的異型度、壁深達度、リンパ節転移の有無などの予後不良因子が報告されており、我々も、先行研究において、進行胆嚢癌の壁浸潤様式を筋層破壊型 (Destructive growth type) と非筋層破壊型 (Infiltrative growth type) の2型に分類し、筋層破壊型が非筋層破壊型と比較して有意に予後不良であることを示してきた。今回、我々は進行胆嚢癌の壁浸潤様式における組織学的形質、粘液形質の特徴を明らかにし、また、臨床病理学的因子との関連についても検討を行った。

【方法】2000年から2012年までの間に弘前大学医学部付属病院および、その関連施設で根治的手術を施行した進行胆嚢癌 (pT2以深) 61症例を対象とした。性別は男性18例、女性43例で、平均年齢は68.9 (44-92) 歳であった。組織学的評価は、腫瘍の最浸潤部の切片を用いて行い、組織学的形質は、H-E染色でWHO組織分類に基づき胆道型 (Biliary type)、胃型 (Gastric type)、腸型 (Intestinal type) の3型に分類し、また、壁浸潤様式を筋層破壊型、非筋層破壊型の2型に分類した。粘液形質は、免疫組織化学染色を行い、胆道型粘液形質のマーカーである MUC1、腸型粘液形質のマーカーである MUC2、胃型粘液形質のマーカーである MUC5AC、MUC6 を用いて評価した。腫瘍全体の10%以上で染色されたものを陽性、10%以下のものを陰性と評価した。臨床病理学的因子については、胆嚢癌取扱い規約第6版に基づき評価を行った。統計に際しては、胃型と腸型を合わせて化生型

(Metaplastic type) とし、胆道型と化生型の 2 群間で検討を行った。統計学的検討には X² 検定および Fisher の正確検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は、東邦大学医学部内科学講座消化器内科学分野（大森）および弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座で行った。

【結果】 61 症例中、壁浸潤様式は、筋層破壊型 29 例 (47.5%)、非筋層破壊型 32 例 (52.5%) に分類された。筋層破壊型では、MUC1 が全例陽性 (100%) となる一方で、MUC2 は全例陰性 (0.0%) で、MUC5AC (17.2%)、MUC6 (13.8%) が陽性を示す症例は少なかった。非筋層破壊型では、それぞれの粘液形質マーカーの陽性率が、MUC1 (43.8%)、MUC2 (28.1%)、MUC5AC (62.5%)、MUC6 (59.4%) であり、筋層破壊型と比較して、MUC2、MUC5AC、MUC6 の陽性率が高くなる傾向が見られた。壁浸潤様式と臨床病理学的因子の単変量解析の結果では、筋層破壊型は、非筋層破壊型と比較して、リンパ管侵襲 ($P=0.003$)、静脈侵襲 ($P=0.032$)、神経周囲浸潤度 ($P=0.016$) が優位に高く、リンパ管転移陽性 ($P=0.003$) も高頻度に認められた。

61 症例は、組織学的に胆道型 44 例 (72.1%)、化生型 17 例 (27.9%) : 胃型 13 例 (21.3%)、腸型 4 例 (6.6%) に分類された。それぞれの組織学的形質における粘液形質マーカーの発現は、胆道型では、MUC1 (77.3%) が高頻度で陽性となる一方、MUC2 (11.4%)、MUC5AC (27.3%)、MUC6 (22.7%) の陽性率は低かった。胃型では、MUC1 (61.5%)、MUC2 (15.4%)、MUC5AC (84.6%)、MUC6 (84.6%)、腸型では MUC1 (25.0%)、MUC2 (50.0%)、MUC5AC (50.0%)、MUC6 (50.0%) となり、化生型 (胃型+腸型) では、MUC2、MUC5AC、MUC6 の陽性率が高い傾向であった。

組織学的形質と臨床病理学的因子の単変量解析の結果では、胆道型と筋層破壊型の浸潤様式の間には統計学的に有意な正の相関 ($P=0.020$) が認められた。また、MUC1 発現陽性と筋層破壊型の浸潤様式の間においても統計学的に有意な正の相関 ($P < 0.001$) が認められた。

【結語】 筋層破壊型の浸潤様式は進行胆嚢癌の予後不良因子である。今回、我々の研究において組織学的に胆道型であること、MUC1 粘液形質が陽性であることが、筋層破壊型の壁浸潤様式との間に有意な正の相関を示すことが統計学的に証明された。

組織学的形質および粘液形質は、進行胆嚢癌における悪性度の指標となり得ることが示唆され、術後標本に対して、組織学的形質、粘液形質の評価を行うことで、術後の個別化治療を行う上の一助となる可能性があると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 523 号	氏 名	鳥 羽 崇 仁
学位審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	前 谷 容
	副 査	金 子 弘 真
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	島 田 英 昭
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>平成 27 年 6 月 22 日 (月) 16 : 00-17:00 医学部第 2 セミナー室において 5 名の審査者の出席の下 (書面による事前審査者 1 名を含む) で学位審査が行われた。</p> <p>審査論文は、今日でもなお、予後不良な癌の一つである胆嚢癌の組織学的な予後因子を明らかにするために、壁浸潤様式と組織型ならびに癌細胞の粘液形質について検討を行ったものである。</p> <p>研究の要旨 : この研究では、2000 年から 2012 年までの間に弘前大学医学部付属病院および同大学関連施設で根治的手術を施行した進行胆嚢癌 (pT2 以上) 61 症例を対象とした。壁浸潤様式を筋層破壊型、非筋層破壊型の 2 型に分類し、3 型の組織型 (胆道型、胃型、腸型) ならびに関連する粘液形質 (MUC1、MUC2、MUC5AC および MUC6) との相関について検討した。この結果、筋層破壊型 (壁浸潤様式) と胆道型 (組織型) ならびに MUC1 発現陽性 (粘液形質) との間に、それぞれ単変量解析にて有意な正の相関 ($P=0.020$ および $P<0.001$) を明らかにした。以上より、組織学的に胆道型であること、ならびに粘液形質が MUC1 陽性であることの 2 つの因子が、進行胆嚢癌における組織学的な予後不良因子であることを明らかにした。</p> <p>質疑応答 : 研究概要が説明された後に質疑応答が行われた。質疑は、研究結果の臨床応用、多変量解析による有意差の有無、組織学的な評価部位や方法、臨床病期の細分化による検討、術前の組織細胞診による診断率等、多岐に及んだ。候補者は、すべての質疑に対して的確に回答した。更に研究の限界についても適切に評価し、今後の研究方針についても意見を述べた。</p> <p>審議 : 出席した審査員による審議にて、進行胆嚢癌における予後不良因子として組織学的に胆道型であること、ならびに粘液形質が MUC1 陽性であることの 2 つの因子が有意であることを明らかにした価値ある論文であり、学位授与に相当すると全員一致で判断した。</p>		