

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

岡本陽祐より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 528 号

学位申請者 : おか もと よう すけ
岡 本 陽 祐

学位審査論文 : Effect of skip lymphovascular invasion on hepatic metastasis in colorectal carcinomas

(大腸癌肝転移における非連続性脈管侵襲の影響)

著 者 : Yosuke Okamoto, Hiroyuki Mitomi, Kazuhito Ichikawa, Shigeki Tomita, Takahiro Fujimori, Yoshinori Igarashi, Study Group for Depth of Tumor Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR)

公 表 誌 : International Journal of Clinical Oncology 20 (4) : 761-766, 2015

論文内容の要旨 :

【背景】

本邦で大腸癌は女性のがん死亡数の第 1 位、男性の第 3 位と主要な死因であり進行大腸癌の 5 年生存率は stage III で 63. 7%、stage IV で 13. 2% と依然不良である。現在も TNM 分類のような予後予測因子に対し関心が寄せられているが、TNM 分類は原発巣の大きさあるいは深達度 (T stage)、リンパ節転移 (N stage)、遠隔転移や播種 (M stage) に基づき分類され広く用いられている。また、TNM 分類によるステージに加え、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節構造のない壁外非連続性癌進展病巣、神経周囲浸潤もまた重要な病理学的予後予測因子であるとされている。

腫瘍本体から連続性のないリンパ管侵襲及び静脈侵襲 (非連続性脈管侵襲) は、TNM 分類第 7 版において T stage として考慮にいれられていない。現在まで大腸癌における非連続性脈管侵襲に関する研究はなく、その臨床病理学的取り扱いも不明であり T stage として考慮すべきか明らかでない。従って今回我々は、非連続性脈管侵襲の頻度、臨床病理学的特徴について検討を行った。

【対象と方法】

2005 年と 2011 年に大腸癌研究会参加 10 施設 (防衛医科大学校、獨協医科大学、新潟大学、東京医科歯科大学、帝京大学、

近畿大学、広島大学、東京都健康長寿医療センター、わたり病院、順天堂大学)にて大腸癌の内視鏡摘除後の追加腸切除を含む外科切除例 1868 例に対し非連続性脈管侵襲陽性例の頻度につき後ろ向きアンケート調査を行った。次に、追跡し得た 896 例の臨床病理学的因子を非連続性脈管侵襲の有無により比較した。

組織学的評価はヘマトキシリン・エオジン染色 (H&E 染色) で行った。H&E 染色ではリンパ管侵襲と静脈侵襲の区別はしばしば困難であり併せて脈管侵襲として評価した。非連続性脈管侵襲は癌浸潤先進部より深層に非連続性に認められるリンパ管内皮、静脈内皮に囲まれたスペースに腫瘍塞栓が認められた場合と定義し必要に応じ elastin stain を用いた。統計学的解析は χ^2 検定および Fisher の正確検定、Mann-Whitney U テストを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

非連続性脈管侵襲陽性例の頻度は、2005 年と 2011 年のコホート全体で 20/1868 例 (1.1%) で、2005 年コホートで 16/926 例 (1.7%)、2011 年コホートで 4/942 例 (0.4%) であった。非連続性脈管侵襲陽性 20 例の臨床病理学的特徴は、60 歳以上が 15 例 (75%)、男性が 13 例 (65%)、平均腫瘍径は 25.6 (9-50) mm、直腸 11 例 (55%)、中分化腺癌 12 例 (60%)、直接浸潤は固有筋層 (pT2) が 17 例 (85%)、リンパ節転移陰性例が 17 例 (85%) であった。非連続性脈管侵襲が固有筋層にみられる例が 2 例 (10%) 認められ、直接浸潤はいずれも粘膜下層 (pT1) であった。非連続性脈管侵襲が漿膜下層に認められる例が 18 例 (90%) みられ、これらの症例の直接浸潤は 1 例が pT1 で 17 例が pT2 であった。肝転移は外科手術時 4 例 (20%) にみられ、異時性肝転移は 1 例 (5%) にみられた。特に、症例 3 は直接浸潤が pT1 でありながら、漿膜下層に非連続性脈管侵襲を認め異時性肺・肝転移を来し術後 22 か月で癌死した症例であった。

pT1/2 大腸癌における非連続性脈管侵襲の有無での群間比較では、非連続性脈管侵襲陽性例では、陰性例に比較し有意に肝転移の多い結果であった ($P < 0.001$)。さらに、非連続性脈管侵襲陽性大腸癌における肝転移の頻度は 20 例中 5 例 (20%) であった。一方非連続性脈管侵襲陰性の直接浸潤が漿膜下層 (pT3) の大腸癌では、448 例中 62 例 (13.8%) に肝転移が認められ、より低い結果であった ($P = 0.185$)。

【考察】

非連続性脈管侵襲陽性例の頻度は、全体で 1,868 例中 20 例 (1.1%) であった。また、pT1/2 大腸癌において非連続性脈管侵襲陽性例では、陰性例に比し有意に肝転移が多く pT3 大腸癌と同等の頻度であった。このことは非連続性脈管侵襲陽性例では非連続性脈管侵襲の存在する最深層へ直接浸潤した腫瘍と同等の生物学的態度を示す可能性を示唆している。現在 stage III 大腸癌に対し広く術後補助化学療法が行われているが stage I、II 大腸癌に対する有用性は明らかではない。しかし、非連続性脈管侵襲陽性例のようなハイリスクグループに対しては術後補助化学療法が考慮されるかもしれない。

また、pT1 大腸癌に対する内視鏡的切除は魅力的な治療であるが、非連続性脈管侵襲が存在する場合は癌巢の遺残を来す可能性があり十分な経過観察が必要と考えられる。

【結語】

大腸癌における非連続性脈管侵襲は肝転移と相関があり、非連続性脈管侵襲を T 因子に加えることは臨床上有用な可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 528 号	氏 名	岡 本 陽 祐
学位審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	鈴 木 康 夫
	副 査	前 谷 容
	副 査	船 橋 公 彦
	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 10 月 27 日 (火) 15:00-16 : 00 医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査者の出席の下 (事前審査者 1 名を含む) で学位審査が行われた。</p> <p>審査論文の研究は、大腸癌切除検体における非連続性脈管侵襲の肝転移予測因子として有用性を明らかにしたものである。研究の要旨を以下に記す。大腸癌研究会参加 10 施設外科切除例 1868 例を材料とし、主な臨床病理学的因子を非連続性脈管侵襲の有無により比較した。この結果、非連続性脈管侵襲陽性例 20 例を検出した (1.1%)。全例が、固有筋層 (pT2) までに留まるものであり、非連続性脈管侵襲を固有筋層にみるもの 2 例 (10%)、漿膜下層にみるものが 18 例 (90%) であった。この所見の有無による群間比較では、陽性例群で有意に肝転移が多く ($P < 0.001$)、この頻度は漿膜下層に達する癌 (pT3) とほぼ同等であった。以上の結果は、非連続性脈管侵襲を呈する癌は非連続性脈管侵襲の存在する最深層へ直接浸潤した癌と同等の生物学的態度を示す可能性を示唆するものである。現在、有用性が不明である 1 期及び 2 期の 大腸癌に対する術後補助化学療法の適用要件として、切除検体に対する非連続性脈管侵襲評価の重要性を指摘した。</p> <p>質疑応答 : 研究概要の説明された後に質疑応答が行われた。質疑は、非連続的脈管侵襲の定義、立体的構造あるいは直達浸潤部との関係、研究プロトコールにおける中央病理診断実施の有無、症例の抽出基準、内視鏡的所見等、多岐に及んだ。候補者は、すべての質疑に対して的確に応答した。加えて、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、候補者の研究が大腸癌切除検体における非連続性脈管侵襲の肝転移予測因子として有用性を明らかにした価値あるものであり、学位授与に相当すると全員一致で判断した。</p>		