

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
黒川晃夫	主査 教授 清 金 公 裕 主査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 大 槻 勝 紀 副査 教授 谷 川 允 彦
主論文題名 Bowen 病の真皮内の血管増生およびリンパ球浸潤の意義について (The role of vessel proliferation and lymphocyte infiltration in Bowen's disease)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>Bowen 病は表皮内に緩徐に発育する有棘細胞癌であり、その形態学的特徴の一つは真皮上層の血管増生およびリンパ球浸潤である。通常腫瘍では、腫瘍血管の増生およびリンパ球浸潤は、それぞれ、その腫瘍増殖の促進および抑制と密接に関係していると考えられている。しかし、Bowen 病などの表皮内に限局する腫瘍における真皮上層の血管増生およびリンパ球浸潤の意義については明らかにされていない。そこで、Bowen 病 41 例の手術材料を腫瘍中心部、中間部、腫瘍辺縁部および非腫瘍部に分けて、それぞれの部の腫瘍厚、真皮上層血管密度および真皮上層リンパ球浸潤程度を計測し、真皮上層の血管増生およびリンパ球浸潤の意義を検討した。</p> <p>《材料と方法》</p> <p>1993年12月から2002年11月までに大阪医科大学附属病院において病理組織学的に診断が確定したBowen 病 41 例の手術材料を研究対象とした。</p> <p>1. 病理組織学的検討</p> <p>腫瘍の最大断面を含む組織標本を用いて、腫瘍の中心から腫瘍の辺縁までを3等分し、腫瘍中心部、中間部、腫瘍辺縁部の3部に分け、それぞれの部の腫瘍厚、真皮上層血管密度、真皮上層リンパ球浸潤程度を検討した。腫瘍厚はそれぞれの部を10等分し、その中央の腫瘍の厚さ(mm)を計測し、その平均値とした。真皮上層血管密度は、それぞれの部について、基底膜から0.5 mmまでの真皮内から無作為に抽出した10カ所の血管断面積をpoint counting method(121-point test grid, 200倍拡大, 0.25 mm²)にて計測し、単位面積あたりに占める血管断面積の割合(%)を算出した。また、真皮上層リンパ球浸潤程度は、それぞれの部について、基底膜から0.5 mmまでの真皮内から無作為に抽出した10カ所の細胞数を400倍拡大(1視野=0.196 mm²)で計測し、1 mm²あたりの細胞数を算出した。なお、同一組織標本の非腫瘍部を対照とした。</p> <p>2. 免疫組織化学的染色</p> <p>Vascular endothelial growth factor(VEGF)、Factor VIII、CD3、CD20/cy、CD4 および CD8 の免疫組織化学的染色はパラフィン切片を用いて行った。</p> <p>3. 統計的処理</p> <p>年齢および各種計測値は、中央値: [25%パーセンタイル,75%パーセンタイル]で記載し、それぞれの相関はSpearman の順位相関係数の検定を用いて検討した(危険率5%)。</p> <p>《成績》</p> <p>対象の41例の年齢(歳)は71: [63, 75]で、性別は男性24例、女性17例であった。腫瘍は表面赤色ないし茶褐色の斑であり、疣贅状の隆起や痂皮を伴うものも認められた。腫瘍面積(mm²)は350: [108, 810]であった。病理組織学的には、表皮内に異型細胞が増殖しており、真皮上層にはリンパ球(T細胞)を主体とする炎症性細胞浸潤および血管増生が認められた。</p>	

1. 腫瘍厚、真皮上層血管密度および真皮上層リンパ球浸潤程度の検討

腫瘍厚は腫瘍辺縁部、中間部、中心部の順に増大していた。腫瘍厚の大きい部位、特に腫瘍中心部では、痂皮形成を伴う症例が多かった。真皮上層血管密度は腫瘍辺縁部、中間部、中心部の順に増加していた。真皮上層 1 mm² 当たりの浸潤リンパ球数は腫瘍中心部と中間部とで同程度であり、辺縁部ではそれらより減少していた。

2. 腫瘍厚、真皮上層血管密度および真皮上層リンパ球浸潤程度との関係

腫瘍中間部では、腫瘍厚と真皮上層血管密度との間に有意に正の相関 ($r=0.320$, $p=0.043$) が認められた。腫瘍厚と真皮上層リンパ球浸潤程度および真皮上層血管密度と真皮上層リンパ球浸潤程度との間には、いずれの部分でも有意の相関は認められなかった。

3. 腫瘍の VEGF 発現

腫瘍細胞および表皮細胞の VEGF 発現は基底膜近傍では軽度であり、基底膜から離れた部位では高度であった。腫瘍の VEGF 発現度は、腫瘍辺縁部、中間部、中心部の順に高度であった。

腫瘍の VEGF 発現度と腫瘍厚との間には、腫瘍中心部 ($r=0.454$, $p=0.0073$) および中間部 ($r=0.505$, $p=0.0028$) では有意に正の相関が認められた。腫瘍の VEGF 発現度と真皮上層リンパ球浸潤程度および腫瘍の VEGF 発現度と真皮上層血管密度との間には、いずれの部分でも有意の相関は認められなかった。

4. 真皮上層へ浸潤したリンパ球の検討

真皮上層に浸潤したリンパ球の大部分は T 細胞であり、いずれの部分においても CD4 陽性細胞が CD8 陽性細胞よりも優位であった。CD4 陽性細胞は基底膜から離れた真皮内、特に血管周囲に浸潤する傾向にあった。一方、CD8 陽性細胞は基底膜から離れた真皮内にも認められたが、基底膜に沿って浸潤し、一部は腫瘍内へも浸潤する傾向がみられた。真皮上層の CD4 および CD8 陽性細胞浸潤程度と腫瘍厚および真皮上層血管密度との間には、いずれの部分でも有意な相関は認められなかった。

《考察と結論》

Bowen 病の特徴である真皮上層の血管増生およびリンパ球浸潤の意義を検討し、以下の結果が得られた。

1) 腫瘍中間部において、真皮上層血管密度と腫瘍厚との間に有意に正の相関が認められた。これは、真皮内に増生した血管は通常の腫瘍の腫瘍血管と同様に腫瘍増殖のために機能していることを示唆している。

2) 腫瘍中心部および中間部において、腫瘍の VEGF 発現程度と腫瘍厚との間には有意に正の相関が認められたが、真皮上層血管密度との間には有意の関係は認められなかった。これは、腫瘍細胞の VEGF 発現は真皮上層血管増生とは直接的には関係していないことを示している。

3) 真皮内に浸潤したリンパ球の大部分は T 細胞であり、CD4 陽性細胞は基底膜から離れた真皮内、特に血管周囲に浸潤していたが、CD8 陽性細胞は基底膜に沿って浸潤する傾向にあった。これは、CD8 陽性細胞は腫瘍細胞が基底膜を破って真皮内に浸潤してくるのを阻止していることを示唆している。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第679号	氏名	黒川 晃夫
論文審査担当者		主査 教授 清 金 公 裕 主査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 大 槻 勝 紀 副査 教授 谷 川 允 彦	
主論文題名			
Bowen 病の真皮内の血管増生およびリンパ球浸潤の意義について (The role of vessel proliferation and lymphocyte infiltration in Bowen's disease)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は、表皮内に緩徐に発育する有棘細胞癌である Bowen 病の形態学的特徴の一つである真皮上層の血管増生およびリンパ球浸潤の意義を明らかにするために行われたものである。</p> <p>申請者は Bowen 病 41 例の手術材料を腫瘍中心部、中間部、腫瘍辺縁部および非腫瘍部に分けて、それぞれの部の腫瘍厚、真皮上層血管密度および真皮上層リンパ球浸潤度を計測し、以下の知見を得ている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腫瘍中間部において、真皮上層血管密度と腫瘍厚との間に有意の正の相関が認められる。 2) 腫瘍中心部および中間部において、腫瘍の vascular endothelial growth factor 発現程度と腫瘍厚との間には有意の正の相関が認められるが、真皮上層血管密度との間には有意の関係は認められない。 3) 真皮内に浸潤したリンパ球の大部分は T 細胞であり、CD4 陽性細胞は基底膜から離れた真皮内、特に血管周囲に浸潤しているが、CD8 陽性細胞は基底膜に沿って浸潤する傾向にある。 <p>申請者は、これらの事実から、真皮内に増生した血管は腫瘍増殖のために機能しており、真皮上層に浸潤した CD8 陽性細胞は腫瘍細胞が基底膜を破って真皮内に浸潤するのを阻止していると考えている。</p> <p>本研究は、表皮内に限局する腫瘍である Bowen 病においても真皮上層の血管増生およびリンパ球浸潤が腫瘍進展に関与していることを示唆し、その治療を考える上で重要な基礎的知見を提供しており、その臨床的意義は少なくないものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) 大阪医科大学雑誌 63(1): 14-22, 2004</p>			