

氏 名	西 田 司
(ふ り が な)	(にしだ つかさ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 26 年 7 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Predictors of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma: an immunophenotypic analysis of 265 patients (大腸粘膜下層浸潤癌におけるリンパ節転移予測因子 ～265 例における免疫組織学的解析から～)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 辻 求 教授 岡 田 仁 克

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

大腸癌における内視鏡的切除術の適応は、粘膜内癌にとどまらず、粘膜下層浸潤癌 (SM 癌) にまで拡大されようとしている。しかし、大腸 SM 癌の約 10% はリンパ節転移の危険性があり、リンパ節転移の可能性がある症例に対してはリンパ節郭清を含めた追加腸切除が必要となるが、現状の追加腸切除の適応基準では、追加腸切除を行った症例のうち、実際にリンパ節転移を有する頻度は 10% 程度に過ぎない。この現状を踏まえ、より精度の高い追加腸切除の基準が必要であり、リンパ節転移と密接な関係性を持つ危険因子を見つけて出すことが重要と考える。近年、悪性腫瘍における免疫組織化学的因子と生物学的悪性度との関係性が明らかになりつつある。そこで我々は、臨床的に有用な大腸 SM 癌のリンパ

節転移の危険因子を明らかにすることを目的とし、大腸 SM 癌における免疫組織化学的因子 (MUC2、MUC5AC、CD10) を検討した。

《方 法》

2000 年から 2011 年までに、リンパ節郭清を伴う外科的腸切除が行われ、十分な病理学的検討が可能であった、大腸 SM 癌 265 例を対象に統計学的解析を行った。第一に免疫組織化学的因子 (MUC2、MUC5AC、CD10) と臨床病理学的因子との関係性を単変量解析にて比較検討し、第二に、リンパ節転移と免疫組織化学的因子を含む臨床病理学的因子との関連性を単変量解析および多変量解析にて検討した。尚、 $P < 0.05$ となる因子を有意とした。

《結 果》

MUC2 陽性大腸 SM 癌では、右側腫瘍、隆起型腫瘍、粘液癌の頻度が有意に高く、簇出、リンパ節転移の頻度が有意に低かった。また、MUC5AC 陽性大腸 SM 癌では、右側腫瘍、隆起型腫瘍、粘液癌の頻度が有意に高く、簇出の頻度が有意に低かった。一方で、CD10 陽性大腸 SM 癌では、左側腫瘍、平坦型腫瘍、簇出、静脈侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移の頻度が有意に高く、粘液癌の頻度が有意に低かった。また、リンパ節転移頻度においては、単変量解析にて SM 浸潤距離 ($P = 0.005$)、簇出 ($P < 0.001$)、リンパ管侵襲 ($P < 0.001$)、MUC2 発現 ($P = 0.006$)、CD10 発現 ($P < 0.001$) の 5 因子が有意な関係性を示し、多変量解析にてリンパ管侵襲 (オッズ比: 6.3; 95%信頼区間: 2.5-17.7; $P < 0.001$) と CD10 発現 (オッズ比: 9.2; 95%信頼区間: 2.5-39.8; $P = 0.001$) が有意な関係性を示す結果となった。この結果をもとに、リンパ管侵襲と CD10 発現の二因子を用いて、リンパ節転移の予測基準を考案したところ、感度 100%、特異度 56.8%、正診率 61.9%であった。さらに、本研究対象 265 例を結腸群 (右側結腸、左側結腸) と直腸群に分類し、各々に予測基準を適応したところ、結腸群では感度 100%、特異度 58.0%、正診率 62.3%であり、直腸群では感度 100%、特異度 53.2%、正診率 60.0%であった。

《考 察》

本研究における単変量解析と多変量解析において、CD10 発現はリンパ節転移と有意な関係性を有することが明らかとなった。この結果をもとに CD10 発現とリンパ管侵襲の二因子を用いたリンパ節転移予測基準を考案し、従来の予測基準と比較したところ、高い感度、特異度、正診率を示した。また、本研究で考案したリンパ節転移予測基準は結腸 SM 癌だけでなく、治療方針としてより局所切除が選択されうる直腸 SM 癌においても良好な予測基準であることも考慮すると、CD10 発現が大腸 SM 癌の内視鏡的治療後の追加腸切除を決める上で、非常に重要な因子になりうると考えられた。

また、本研究において CD10 発現は、左側腫瘍、平坦型腫瘍、簇出、静脈侵襲、リンパ管侵襲と正の有意な関係性を示し、粘液癌とは負の有意な関係性を示した。一方で、MUC2 発現と MUC5AC 発現はいずれも、右側腫瘍、隆起型腫瘍、粘液癌と有意に正の関係性を示し、簇出とは負の関係性を示す結果となった。また、MUC2 発現においては、リンパ節転移と負の関係性を示す結果となった。これらの結果は、これまで報告されている大腸癌における免疫組織化学的因子の組織学的あるいは生物学的特徴と類似するものであり、本研究によって大腸 SM 癌においてもその特徴を有する事が明らかとなった。

《結 論》

本統計学的研究により、CD10 発現は大腸 SM 癌のリンパ節転移を予測する上で有効な因子であると考えられた。また、これまで報告されている大腸癌における免疫組織学的因子（MUC2、MUC5AC、CD10）の特徴が、大腸 SM 癌においても認められることが明らかとなった。本研究は手術症例を対象としたものであるため、今後は本研究結果が内視鏡的切除標本を加えた大規模な対照群において検証されるべきであると考えられた。

論文審査結果の要旨

大腸癌における内視鏡的切除術の適応は、粘膜内癌にとどまらず、粘膜下層浸潤癌 (SM 癌) にまで拡大されようとしているが、リンパ節転移の可能性がある症例に対してはリンパ節郭清を含めた追加腸切除が必要となる。ここで問題となるのが、現状の内視鏡的切除後の追加腸切除の適応基準においては、90% 近くの症例がリンパ節転移を有しないにもかかわらず追加腸切除が行われていることである。そこで申請者は、より有用な大腸 SM 癌のリンパ節転移危険因子を明らかにすることを目的として、免疫組織化学的因子 (MUC2、MUC5AC、CD10) を含めた臨床病理学的検討を行った。方法としては、第一に免疫組織化学的因子 (MUC2、MUC5AC、CD10) と臨床病理学的因子との関係性を単変量解析にて比較検討し、第二に、リンパ節転移と免疫組織化学的因子を含む臨床病理学的因子との関連性を単変量解析および多変量解析にて検討した。第一の検討により、MUC2 や MUC5AC の発現した大腸 SM 癌はリンパ節転移の可能性が低く、CD10 の発現した大腸 SM 癌はリンパ節転移の可能性が高いことが示され、第二の検討により、リンパ管侵襲と CD10 発現の 2 因子がリンパ節転移における有意な独立性を示す危険因子であることが示された。

この結果をもとに、申請者はリンパ管侵襲と CD10 発現の 2 因子を用いて、大腸 SM 癌におけるリンパ節転移予測基準を考案したところ、感度 100%、特異度 56.8%、正診率 61.9%であった。これは、従来のリンパ節転移予測基準に比べ高い精度を示しており、内視鏡的切除後の大腸 SM 癌症例における追加手術症例の選定の際に少なからず寄与するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項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。

(主論文公表誌)

Diseases of the Colon and Rectum 57(8): 905-915, 2014