

学位授与番号：甲 953 号

氏 名：三戸部慈実

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 11 月 13 日

学位論文名：

食道表在扁平上皮癌におけるリンパ節転移予測因子の臨床病理学的検討.特に脈管侵襲の評価を中心に.

主論文名：

Clinicopathological investigation of lymph node metastasis predictors in superficial esophageal

squamous cell carcinoma with a focus on evaluation of lympho-vascular invasion.

(食道表在扁平上皮癌におけるリンパ節転移予測因子の臨床病理学的検討.特に脈管侵襲の評価を中心に)

学位審査委員長：矢永勝彦教授

学位審査委員：福永眞治教授、相羽恵介教授

論文要旨

論文提出者名	三戸部 慈実 指導教授名 田尻 久雄
<p data-bbox="225 506 411 544">主論文題名</p> <p data-bbox="288 580 1299 739">Clinicopathological investigation of lymph node metastasis predictors in superficial esophageal squamous cell carcinoma with a focus on evaluation of lympho-vascular invasion</p> <p data-bbox="363 766 1222 846">(食道表在扁平上皮癌におけるリンパ節転移予測因子の臨床病理学的検討。 特に脈管侵襲の評価を中心に)</p> <p data-bbox="461 864 1125 990">雑誌名: Scandinavian Journal of Gastroenterology, Published Ahead-of-Print, DOI: 10.3109/00365521.2013.832365</p> <p data-bbox="220 1008 1362 1516">食道表在癌において外科的治療前に的確にリンパ節転移の危険性について指摘することができれば、内視鏡的治療の適応拡大に寄与すると共に、内視鏡治療後の追加食道切除術を削減することが可能である。従来食道癌は Hematoxylin & eosin (HE) 染色と弾性線維染色の限定された染色のみで病理学的診断が行われてきた。今回我々は、弾性線維染色と免疫組織化学的染色を用いることにより脈管侵襲の評価を客観的に行った。用いた症例は、外科的に切除されリンパ節郭清を施行した単発性食道表在癌で、術前療法が施行されていない扁平上皮癌 110 例である。これらに対してリンパ管を同定するために免疫組織化学的染色(D2-40)、静脈を同定するために elastica-Van-Gieson (EVG) と免疫組織化学的染色 (CD31, CD34) を用いて脈管侵襲の評価を行い、HE 染色のみで評価した場合と比較した。脈管侵襲の他に① 腫瘍最大径、② 肉眼型、③ 深達度、④ 組織分化度、⑤ infiltrative growth pattern (INF)、⑥ tumor budding もリンパ節転移予測因子として検討した。</p> <p data-bbox="220 1534 1362 2042">リンパ節転移は、37 / 110 例 (33.6%) に認められた。リンパ節転移陽性群と陰性群に分けリンパ節転移予測因子について単変量解析を行ったところ、腫瘍最大径、肉眼型、深達度、tumor budding、EVG および免疫組織化学的染色を用いて評価したリンパ管侵襲、静脈侵襲にて有意差を認め、HE 染色のみで評価したリンパ管侵襲、静脈侵襲はいずれも有意差を認めなかった。またリンパ管侵襲、静脈侵襲を合せて脈管侵襲としてまとめ、単変量解析で有意差がみられた腫瘍最大径、肉眼型、深達度、tumor budding、EVG および免疫組織化学的染色を用いた脈管侵襲の 5 因子で多変量解析を行った結果、EVG および免疫組織化学的染色を用いた脈管侵襲評価が独立した最も強力なリンパ節転移予測因子であり、その Odds 比は 12.01 であった。リンパ節転移の有無と EVG および免疫組織化学的染色を用いた脈管侵襲評価で解析すると negative predictive value (NPV) 94.6%となり、リンパ管侵襲と静脈侵襲が共に陰性であれば 94.6%の確率でリンパ節転移を認めないという結果が得られた。</p>	

論文審査の結果の要旨

三戸部慈実氏の大学院博士課程の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、題名は、Clinicopathological investigation of lymph node metastasis predictors in superficial esophageal squamous cell carcinoma with a focus on evaluation of lympho-vascular invasion. (食道表在扁平上皮癌におけるリンパ節転移予測因子の臨床病理学的検討、特に脈管侵襲の評価を中心に)で、本年 10 月に Scand J Gastroenterol 誌に掲載されたばかりです。同誌の Impact Factor は 2.156。指導教授は消化器内科学の田尻久雄教授で、病理学講座に再派遣され、池上雅博教授の元でおこなわれた研究です。ここでは主論文のみについてその要旨を説明いたします。

食道癌は消化管癌の中でも最も予後の悪い癌の一つです。その理由として、解剖学的に周囲を気管、甲状腺、反回神経、前縦靭帯など重要な構造物に囲まれており、また組織学的に他の消化管と異なり粘膜内においても、リンパ管や毛細血管が豊富である事などがあげられます。このため例え小病変、あるいは深達度の浅い病変であってもリンパ節転移の可能性が高い特徴があります。

以上から、食道表在癌において的確にリンパ節転移の可能性を指摘できれば、内視鏡的治療を拡大適応し、侵襲度の高い食道切除再建術を回避できる可能性があります。

従来、食道癌の診断は主に Hematoxylin & Eosin (HE) 染色と弾性線維染色で行われてきましたが、脈管侵襲の判定は診断医の主観に頼る要素が大きく、その診断能には限界があります。今回、三戸部氏は食道表在癌部の弾性線維染色と免疫組織化学的染色により客観的に脈管侵襲の評価を行ないました。

対象症例は、術前治療なしに外科的に切除されリンパ節郭清を施行した単発性食道表在癌で、組織型が扁平上皮癌であった 110 例です。これらに対してリンパ管を同定するために D2-40 による免疫組織化学染色を、また静脈同定の目的で Elastica van Gieson (EVG) と CD31、CD34 に対する免疫組織化学染色を用いて脈管侵襲の評価を行い、HE 染色のみで評価したコントロール群と比較しました。脈管侵襲の他に① 腫瘍最大径、② 肉眼型、③ 深達度、④ 組織分化度、⑤ infiltrative growth pattern (INF)、⑥ tumor budding に関して、リンパ節転移予測因子として検討しました。

結果ですが、リンパ節転移は、110 例中 37 例 (33.6%) で陽性でした。リンパ節転移の有無によりリンパ節転移陽性群と陰性群に分け、まずリンパ節転移予測因子について単変量解析を行ったところ、腫瘍最大径、肉眼型、深達度、tumor budding、EVG、および免疫組織化学染色を用いて評価したリンパ管侵襲、静脈侵襲にて有意差を認めました。一方、HE 染色で評価したリンパ管侵襲、静脈侵襲はいずれも有意差を認めませんでした。またリンパ管侵襲、静脈侵襲を合せて脈管侵襲としてまとめ、単変量解析で有意差がみられた腫瘍最大径、肉眼型、深達度、tumor budding、EVG および免疫組織化学染色を用いた脈管侵襲

の5因子で多変量解析を行ったところ、EVG および免疫組織化学染色を用いた脈管侵襲評価が最も強力な独立したリンパ節転移予測因子で、そのOdds比は12.01でした。リンパ節転移の有無とEVG および免疫組織化学染色を用いた脈管侵襲評価で解析すると、negative predictive value (NPV) が94.6%でした。すなわち、リンパ管侵襲と静脈侵襲が共に陰性の場合、94.6%の確率でリンパ節転移を認めないという結果が得られました。

以上の研究成果より、三戸部氏は表在食道癌症例においてはリンパ管侵襲と静脈侵襲が共に陰性の場合、特に肉眼型がリンパ節転移を合併しにくいとされるIIa、IIb、IIcの場合、内視鏡的治療が第一選択で、その切除標本の精査で脈管侵襲がない場合、食道切除再建術を回避できる可能性があるという結論付けました。

以上の趣旨の研究結果の主論文に対し、平成25年11月7日に田尻久雄教授ならびに池上雅博教授ご臨席の下、福永眞治教授、相羽恵介教授と共に公開審査会を開催いたしました。審査では三戸部氏のプレゼンテーションの後、各審査委員より、食道リンパ系の分布の特徴、食道癌のリンパ節転移の特徴、D2-40染色のリンパ管特異性、食道表在癌のリンパ節転移の有無と予後との関係、癌の分化度と予後との関係、本研究成果の生存率など予後との関連、リンパ節転移個数あるいはその分布と脈管侵襲との関係、脈管侵襲の定量化を行ったか否か、Circulating tumor cellsと早期食道癌との関係、リンパ節転移の組織学的診断法、多変量解析を受けたリスクスコアの算出など、多くの質問がなされましたが、これらに対し三戸部氏は知るところを適切に回答いたしました。

福永、相羽両教授と慎重審議の結果、本委員会としては学位請求論文として十分な価値があるものと認定いたしました。