

【15】

氏 名	志 田 陽 介
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第632号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (腫瘍外科学)
学位論文題目	Clinicopathological features of serrated adenocarcinoma defined by Mäkinen in Dukes' B colorectal carcinoma (大腸癌のDukes' Bにおける鋸歯状腺癌を診断する臨床病理学的検討)
論文審査委員	(主査) 教授 正 和 信 英 (副査) 教授 平 石 秀 幸 教授 千 田 雅 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

大腸癌は世界で最も一般的な癌の1つであり、日本でも癌罹患数の部位別割合において男性では胃癌次いで第2位、女性でも乳癌に次いで第2位と近年増加傾向にある。大腸癌の病理組織型は、亜分類として管状腺癌、乳頭腺癌、低分化腺癌、粘液癌などがあるもののそのほとんどは腺癌であり、そのほかの組織型は稀である。Mäkinenらは、これらの分類以外に淡明もしくは好酸性の豊富な細胞質と粘液産生を伴い、かつ上皮の鋸歯状化を示す鋸歯状腺癌（serrated adenocarcinoma : SAC）という新しい概念を提唱した。彼らによると鋸歯状腺癌は右側結腸に多く内視鏡的に発見が困難で予後が不良であったと報告されているが、進行度分類別の比較検討はなされておらず、その臨床病理学的特徴はいまだ明確ではない。

【目 的】

明らかに予後が良好なDukes Aと予後が不良なDukes Cを除外した、Dukes B（癌が大腸壁を貫くがリンパ節転移は伴わない）において、鋸歯状腺癌の臨床病理学的特徴と予後について検討した。

【対象と方法】

2000年1月から2009年12月までに大腸癌の診断で獨協医科大学病院において手術を施行された1221例の内、Dukes Bと診断されて術後5年間の追跡調査が可能であった64症例を対象とした。ただし、研究の同意が得られない症例と術後30日以内に死亡した症例は除外した。

Dukes B大腸癌64例を鋸歯状腺癌（SAC）11例と非鋸歯状腺癌（non serrated adenocarcinoma : nonSAC）53例に分類し、2群の性別、年齢、分化度、深達度、腫瘍占拠部位、静脈侵襲、リンパ管侵襲についてMann-Whitney's U testもしくは、Fisher's exact probability test、 χ^2 testを用いて統計学的に解析した。

またSACとnonSACの全生存期間（overall survival : OS）の比較検討を行った。生存曲線はKaplan-Meier methodを用いて作成しLogrank testで検定を行った。性別、年齢、分化度、深達度、腫瘍占拠部位、静脈侵襲、リンパ管侵襲、組織診断（SAC vs. nonSAC）の各臨床病理学的因子において、予後との関連について単変量解析を行った。単変量解析により統計学的に有意差が認められた項目について、さらにCox比例ハザード回帰による多変量解析を行った。

全ての解析において $P < 0.05$ の場合に統計学的有意と判定した。

【結 果】

SACとnonSACの2群間において性別（ $P=0.735$ ）、年齢（ $P=0.203$ ）、分化度（ $P=0.751$ ）、深達度（ $P=0.306$ ）、腫瘍占拠部位（ $P=0.622$ ）、静脈侵襲（ $P=1.000$ ）、リンパ管侵襲（ $P=1.000$ ）の各因子で有意差を認めなかった。

OSの比較検討では、SACはnonSACと比較して有意に予後不良であり（ $P=0.0396$ ）、5年生存率はnonSACで79%、SACで54%であった。予後に影響する因子の候補とした、性別、年齢、分化度、深達度、腫瘍占拠部位、静脈侵襲、リンパ管侵襲、及び組織診断（SAC vs.nonSAC）の単変量解析の結果より、年齢（ ≥ 70 vs. < 70 ）（ $P=0.032$ ）と深達度（SS vs. SI、SE）（ $P=0.000$ ）（SS：癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない、SE：癌が漿膜表面に露出している、SI：癌が直接他臓器へ浸潤している）、組織診断（SAC vs. nonSAC）（ $P=0.040$ ）において有意差が認められた。さらにこれらの多変量解析の結果、深達度（SS vs. SI、SE）（ $P=0.001$ ）、組織診断（SAC vs. nonSAC）（ $P=0.027$ ）が独立した予後因子と判定された。

【考 察】

浸潤癌自体の腫瘍上皮が鋸歯状変化を含む特徴的な組織所見を呈する鋸歯状腺癌（SAC）は、sessile serrated adenoma / polyp（SSA/P）からserrated neoplasia pathwayという従来のadenoma-carcinoma sequenceとは異なる新たな癌化経路を介して癌化した特徴的な癌の組織型であると考えられており、大腸癌全体の10%弱の頻度で認められるとされる。申請者らの検討ではDukes B大腸癌64例中でSACは11例（17%）でありやや頻度が高かった。SSA/Pは、過形成性ポリープ（hyperplastic polyp ; HP）と診断されていたものの中に増殖活性が高く癌化のリスクが高い病変が含まれており、現在はHPと区別して取り扱われるようになった鋸歯状病変である。大腸のHPは左側結腸や直腸に認められることが多いが、SSA/Pは右側結腸に多いのが特徴とされる。本邦では食生活の欧米化が進んだことも一因となり大腸癌の罹患率は年々上昇しているが、最近の傾向として高齢者とりわけ女性の右側結腸の割合が多いと報告されている。この傾向の一因として、右側結腸に多いとされているSSA/Pが影響している可能性も報告されているが、本研究ではSAC群とnonSAC群で腫瘍占拠部位、年齢、性別に有意差は認められず、その関連は証明されなかった。

Dukes BのSAC群とnonSAC群の間で分化度、深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲に有意差を認めないにも関わらず、全生存期間（OS）の解析においてSACが有意に予後不良であったことは興味深い。各臨床病理学的因子と予後についての単変量解析では、高齢（ ≥ 70 ）、腫瘍の漿膜露出（SI、SE）、SACで有意に予後が不良であり、多変量解析により深達度（SS vs. SI、SE）と組織診断（SAC vs. nonSAC）が独立した予後に影響する因子であると考えられた。SACは予後が不良であるとされているが、これまでの報告の生存率解析は進行度を分類することなく行われていた。本研究では進行度をDukes Bに限定した上で生存解析を行い、SACが独立した予後不良因子と証明できたことは有意な結果と思われる。

SACについて分子生物学的研究はいくつかの論文で検討されているが、SSA/PからSACへの経路や関与遺伝子の解析が不十分だけでなく、未だSACの組織診断の標準化自体もされておらず、現時点では確立されていない部分が多い。大腸癌の予後不良な特殊型としてSACの概念が確立するためには、今後更なる知見の集積が必要と思われる。

【結 論】

大腸癌の病理組織において形態学的に診断される鋸歯状腺癌（SAC）は、一つの独立した予後不良因子である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

大腸癌の病理組織型は、亜分類として管状腺癌、乳頭腺癌、低分化腺癌、粘液癌などがあるもののそのほとんどは腺癌であり、そのほかの組織型は稀である。Mäkinenらは、これらの分類以外に上皮の鋸歯状構造を含む8項目の特徴的所見を有する鋸歯状腺癌（serrated adenocarcinoma：SAC）という新しい概念を提唱し、予後が不良であったと報告しているが、進行度分類別の比較検討はなされておらず、その臨床病理学的特徴はいまだ明確ではない。申請論文では、Dukes分類を用いて病期分類を行い、明らかに予後が良好なDukes Aと予後が不良なDukes Cを除外した、Dukes B（癌が大腸壁を貫くがリンパ節転移は伴わない）において、鋸歯状腺癌の臨床病理学的特徴と予後について検討している。2000年1月から2006年12月までに大腸癌の診断で獨協医科大学病院において手術を施行された702例の内、Dukes Bと診断され術後5年間の追跡調査が可能であった64症例を対象とした。結果として、1）SACは11例（17.2%）で、non SACは53例（82.8%）であり、両群間において性別（ $P=0.735$ ）、年齢（ $P=0.203$ ）、分化度（ $P=0.751$ ）、深達度（ $P=0.306$ ）、腫瘍占拠部位（ $P=0.622$ ）、静脈侵襲（ $P=1.000$ ）、リンパ管侵襲（ $P=1.000$ ）の各因子で有意差を認めなかった。2）SACの予後は、non SACと比較して予後不良であった（ $P=0.0396$ ）。3）各臨床病理学的因子との多変量解析でもSACが独立した予後規定因子であることを明らかにしている（ $P=0.040$ ）。SACの方がnon SACと比較して予後不良であり、単独の予後規定因子であると証明できた。以前の報告では無かった病期を分けた上での予後の検討にて、SACが通常の大腸癌よりも予後が不良であることをより明確にしたと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、獨協医科大学病院での2000年1月から2006年12月までの手術症例から5年間追跡調査が可能であり、術後関連死などを除き、癌死である症例を抽出しており、他大学の病理医の協力のもとSACの診断も行い解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

大腸癌の新たな組織型として上皮の鋸歯状構造をひとつの特徴とするSACが提唱され、予後についての検討がされており、その結果、SACが予後不良であるといわれている。しかし、病期毎の検討は行われていない。申請論文では、Dukes分類を用いて、Dukes Bに症例を限定した上でSACの臨床病理学的特徴と予後について検討しており、初めて病期を分けた上でSACの予後が不良であることを明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例から本研究に適切な症例を抽出し、対象群を設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、SACと各臨床病理学的因子との予後の検討を行っている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、大腸癌の組織型として新たに提唱されたSACをDukes分類を用いて各臨床病理学的因子と予後との関連性について検討を試み、その結果、SACが他の大腸癌と比較して予後不良であることをより明確にしている。これは、今後の進行大腸癌の治療戦略を考える上で大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、病理学や腫瘍外科学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載もされており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Pathobiology

79 : 169-174, 2012