

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御学領域消化器外科学教育研究分野 氏名 吉澤 忠司
<p>(論文題目)</p> <p>Invasive micropapillary carcinoma of the extrahepatic bile duct and its malignant potential (肝外胆管癌における浸潤性微小乳頭癌とその悪性度)</p>	
<p>(内容の要旨：和文で2,000字程度)</p> <p>[背景・目的]</p> <p>浸潤性微小乳頭癌 (Invasive micropapillary carcinoma, IMPC) は、乳癌における特殊型として初めて報告された。IMPC は血管結合線維を軸として持たず、微小乳頭状構造を呈する腫瘍塊が裂隙形成を伴う線維性間質にあたかも浮遊するかのごとく存在する特徴的な組織学的構造を呈する癌である。また細胞極性が逆転する、いわゆる“inside-out pattern”を呈するという特徴も有する。腫瘍組織内において本成分が存在すると、リンパ管侵襲、リンパ節転移の頻度が有意に増加し、結果的に予後不良となることが報告された。その組織型の悪性度から、IMPC を認識する重要性が高まり、乳癌取扱い規約第16版より1つの組織型として記載されるようになった。その後、胃癌、大腸癌、胆嚢癌、肺癌をはじめとした様々な臓器でIMPCの存在が確認され、悪性度との相関が明らかになっている。しかし、肝外胆管癌におけるIMPCの解析は未だ十分に行われていない。そこで我々は、IMPCの肝外胆管癌における頻度と、その臨床病理学的特徴を明らかにする目的で、本研究を行った。</p> <p>[方法]</p> <p>2007年～2010年に、弘前大学消化器外科で行われた93例(男性69例、女性24例)の肝外胆管癌の症例を対象とした。内訳は、肝門部領域胆管癌34例、遠位胆管癌59例であった。術前化学療法が施行された症例は除外した。対象となる症例において、IMPCの存在の有無とその割合を調べ、臨床病理学的特徴を検討した。また予後調査可能であった79例に関して、IMPCの有無と無病生存期間、全生存期間の比較検討を行った。加えて、免疫組織化学(IHC)法を用い、MUC1(biliary type)、MUC2(intestinal type)、MUC5AC(gastric foveolar type)、MUC6(gastric pyloric type)染色を施行し、IMPCの粘液形質を検討した。</p> <p>[結果]</p> <p>IMPC成分を有する肝外胆管癌は93例中、13例(14.0%)であった。全腫瘍に対するIMPCの存在割合は5%～60%(mean±SD, 17.7±15.4%)であった。IMPC症例は有意にリンパ管侵襲(p=0.016)、リンパ節転移(p<0.001)の割合が高かった。また、IMPC症例でリンパ節転移を認めた12例の内、11例(91.7%)において、リンパ節転移巣においてもIMPC成分が確認された(P<0.001)。Kaplan-Meier法、logrank検定を用い検討した結果、無病生存期間(p<0.001)、全生存期間(P=0.003)ともに通常型の癌にくらべIMPCを含む癌では不良な結果となった。全生存期間に対して各因子が及ぼす影響に関してCoxの比例ハザードモデルによる相対リスクについて検討した結果、単変量解析ではIMPCの有無において有意差が示され(P=0.004)、多変量解析では有意差は認めなかった(P=0.643)。IMPCにおける粘液形質はMUC1が有意(13例中9</p>	

例)であった。

[考察]

IMPC は現在様々な臓器でその存在が指摘されており、その組織型の存在が、リンパ管侵襲、リンパ節転移の増加と有意に相関し、結果的に予後不良因子となることが報告されている。本研究により肝外胆管癌における IMPC の有無と臨床病理学的特徴を明らかにした。肝外胆管癌においても、他の癌と同様、IMPC の存在はリンパ管侵襲、リンパ節転移が有意に増加、また、無病生存期間、全生存期間も不良となった。全生存期間に対する単変量解析で IMPC の有無は有意差を認めたものの、多変量解析では有意な因子とならなかった。この原因として、IMPC とリンパ管侵襲、リンパ節転移とが強い相関を持つことが影響していることが一因と考えられた。胆管癌における IMPC は、粘膜面では中分化相当の腫瘍が存在し、腫瘍浸潤部において IMPC 成分が認められ、IMPC 周囲には線維形成を伴っていた。同様の線維化はリンパ節転移巣における IMPC 周囲にも認められ、癌間質が IMPC の形成に関与していることが示唆された。最近、細胞外マトリックスと細胞極性との関連を明らかにした論文もあり、細胞間質がこの特異な形態形成に関与している一因ではないかと考えられる。粘液形質では、“inside-out pattern” を呈する腫瘍塊の粘膜面に MUC1 の発現を認めた。MUC1 の発現は E-cadherin の発現の低下を引き起こす。結果、腫瘍浸潤能の増加、Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) を惹起し、癌細胞が転移する一助となる可能性がある。しかし、IMPC の構造、機序の大部分は現在不明な点が多く、今度の検討課題である。その機序を解明することが、結果的に癌細胞のリンパ管への浸潤形式、転移のメカニズムを明らかにすることに繋がり、癌の治療法に関与するものと思われる。

[結語]

IMPC は、肝外胆管癌においても、その特徴的な存在が明らかとなった。また、IMPC は、リンパ管侵襲、リンパ節転移の増加とともに、予後不良因子となることが明らかになった。したがって、その悪性度を認識し、組織型の有無を臨床医に報告する必要がある。

- ※1 乙の場合、○○領域○○教育研究分野にかえて、所属の○○講座を記入すること。
※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。