医共様式１

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域　腫瘍病理学教育研究分野 氏名　平井 秀明

（論文題目）

Clinicopathological significance of gastric poorly differentiated medullary carcinoma

(低分化髄様胃癌の臨床病理学的特徴)

（内容の要旨）

【背景・目的】

胃癌は本邦において死亡数第３位を占め，stageⅢ，Ⅳでは５年生存率がそれぞれ45.9%, 7.2%といまだに予後不良である．胃癌取扱い規約では，低分化腺癌は充実型と非充実型に分類されている．一般的に充実型は，非充実型と比べて，リンパ管侵襲やリンパ節転移が少なく，予後良好な組織型とされているが，充実型低分化腺癌の臨床病理的特徴や予後を検討した報告はほとんどみられない．また悪性腫瘍の分類では，量的に優位な組織型で表現されることが多いため，充実型低分化腺癌においても多彩な組織型が含まれている場合が少なくない．今回，我々は，病理組織学的に大部分が充実型低分化腺癌より成る腫瘍を，低分化髄様胃癌（以下，髄様癌)と定義した．充実型低分化腺癌を髄様癌と非髄様癌に細分類し，それぞれの臨床病理学的特徴や予後を検討した．

【方法】

2005-2014 年に，弘前大学消化器外科で手術された 61 例（男性 39 例，女性 22 例)の充実型低分化腺癌を対象とした．本研究において，次の３つの特徴を全て満たす充実型低分化腺癌を髄様癌と定義した．(i) 腫瘍全体の 90%以上が，充実型低分化腺癌で占められている．(ii) 腫瘍が浸潤先進部において膨張性発育を示す．(iii) α-fetoprotein 産生腫瘍や神経内分泌癌，リンパ球浸潤癌などの特殊型胃癌を除外する．以上の定義に基づき，61 例の充実型低分化腺癌を髄様癌と非髄様癌に分け，臨床病理学的特徴を比較検討した．予後調査可能であった 35 例については，Kaplan-Meier 法および logrank 検定を用いて，無病生存期間と全生存期間を比較検討した．

【結果】

(1) 61 例の充実型低分化腺癌のうち，我々の定義に合致した髄様癌は 23 例（37.7%)であり，残りの 38 例は非髄様癌であった．
(2) Borrmann classification に基づく肉眼型は，主に髄様癌が type 2 を，非髄様癌が type 3 を示した．
(3) 髄様癌は充実性構造を示して膨張性に増生し，周囲組織との境界が明瞭であった．多くの非髄様癌（92.1%, 35/38 例)では小胞巣状構造や孤在性構造などの充実型低分化腺癌以外の組織型が部分的に認められた．
(4) 髄様癌は非髄様癌と比べて，静脈侵襲やリンパ管侵襲，リンパ節転移が有意に少なかった（P=0.002, P<0.001, P<0.001).
(5) 髄様癌は非髄様癌より，無病生存期間が良好であった（P=0.017).　全生存期間の有意差は認められなかった（P=0.079).

【考察】

今回の研究で，我々は髄様癌の定義を新たに提示した．これに基づく，髄様癌は非髄様癌と比べて，リンパ管侵襲や静脈侵襲，リンパ節転移が有意に少なく，良好な無病生存期間を示した．

充実型低分化腺癌を，充実性構造の占める割合が 80%以上の腫瘍と 50-80%の腫瘍に分けて比較検討した報告がある．この既報では，両者の脈管侵襲やリンパ節転移，予後に有意差はみられなかった．我々の充実型低分化腺癌の細分類と既報の分類は，いずれも充実性構造の占める割合で腫瘍を区分している．しかし，既報では，特殊型胃癌を対象から除外しておらず，腫瘍先進部の浸潤増殖形式も考慮されていない．腫瘍先進部の浸潤増殖形式は，胃癌だけでなく大腸癌や胆嚢癌，尿路上皮癌で予後との相関が報告されている．膨張性発育が予後良好なのに対して，浸潤性発育は予後不良とされる．特殊型胃癌は，それぞれ臨床病理学的特徴を有する独立した組織型であり，α-fetoprotein 産生腫瘍および神経内分泌癌は，高頻度に転移を示す予後不良な組織型である．一方，リンパ球浸潤癌は，予後良好とされる．我々は，これらの特殊型胃癌を対象から除外した上で，腫瘍全体の充実性構造の占める割合だけでなく，腫瘍先進部の浸潤増殖形式を加味して，充実型低分化胃癌の細分類を行った．その結果，既報と異なり，髄様癌と非髄様癌は，脈管侵襲やリンパ節転移、予後に有意差がみられたと推測される．

マイクロサテライト不安定性が，髄様癌の良好な予後に関与している可能性がある．マイクロサテライト不安定性を有する充実型低分化腺癌は，膨張性発育を示し，脈管侵襲やリンパ節転移の頻度が低く，予後良好であると報告されている．髄様癌は，膨張性発育を示す充実型低分化腺癌であるため，マイクロサテライト不安定性を有する可能性がある．今後，髄様癌とマイクロサテライト不安定性の関係についても検討予定である．

【結語】

上記のごとく，3 つの特徴を全て満たす充実型低分化腺癌を「低分化髄様胃癌」と定義した．我々の定義による「髄様癌」は，非髄様癌と比べて，リンパ管侵襲や静脈侵襲，リンパ節転移が有意に少なく，良好な無病生存期間を示したことより，胃癌の一亜型として今後は病理組織診断に導入することが臨床病理学的に有益であると考えられる．

※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。