

氏 名	おくのよししげ 奥野芳茂
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2129号
学位授与の日付	平成11年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	PROGNOSTIC VALUES OF PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN (PCNA) AND KI-67 FOR RADIOTHERAPY OF ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL (食道扁平上皮癌における PCNA, Ki-67 免疫組織染色と放射線治療成績の検討)
	(主査)
論文調査委員	教授 内海博司 教授 武田俊一 教授 平岡真寛

### 論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】当科では近年食道癌の放射線治療に加速多分割照射を取り入れて、局所制御率が向上したことを報告してきた。しかし、一方で急性および晩発性反応も増強し、全例に加速多分割照射を用いるのは過治療になる可能性があり、症例ごとに照射法を選択する必要がある。本研究は細胞周期関連抗原PCNA, Ki-67に注目し、以下の項目を検討した。1. 治療前生検組織のPCNA, Ki-67の発現を免疫組織染色法で評価し、食道癌放射線治療成績との関連を検討する。2. これらの抗原の発現を照射方法の選択に利用することが可能であるかを検討する。

【対象・方法】1980年から1996年までに京都大学および関連病院において、新鮮食道扁平上皮癌に対して根治的放射線治療を行った症例の内、治療前生検組織のパラフィン切片が得られた65例を対象とした。免疫組織染色はLSABキット(Daco)を用い、1000個以上の癌細胞中の陽性細胞を数え、labeling index (LI) を求めた。全65例のPCNA LI, Ki-67 LIと臨床病理因子との関係を検討した。局所制御率および原病生存率との相関はstage IV症例を除く47例を対象に行った。47例を分割法によって通常分割照射群、加速多分割照射群の2群に分け、各々について局所制御率との関係を比較した。

【結果】65例のPCNA LI, Ki-67 LIの中間値は各々52%, 45%であった。PCNALIと検討したすべての臨床病理因子との間に相関は見られなかった。一方、Ki-67 LIと腫瘍の場所、腫瘍の長径、病期、T因子に相関を認めた。PCNA LI<2%およびKi-67 LI<45%の患者群は強陽性群に比べて有意に局所制御率が不良であった(共に $p<0.05$ )。この局所制御率の差は通常分割照射群において著明であった。一方、加速多分割照射群においてはこれらのLIによる局所制御率の差はなかった。Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析において、T因子( $p=0.0056$ )とPCNA LI( $p=0.0332$ )は局所制御に関する独立した予後因子であった。

【考察】PCNAはG1-S期に発現し、細胞周期関連抗原として広く用いられている。Ki-67はG0期以外の全ての増殖細胞に発現し、これらの発現頻度はGrowth fractionと相関すると報告されている。PCNA LIと検討したすべての臨床病理因子の間には相関は見られなかったが、Ki-67 LIは腫瘍の場所、腫瘍の長径、病期、T因子によって有意差を認め、大きいあるいは進行した腫瘍では有意にLIは低かった。この原因の一つは腫瘍の進行に伴う環境因子の悪化により細胞増殖が低下することを反映していると考えられる。

今回の結果ではPCNA LI, Ki-67 LIが低い腫瘍で局所制御率が不良であった。PCNA LI, Ki-67 LIが低い⇒Growth fractionが低い⇒増殖細胞の割合が低い(休止細胞の割合が高い)という関係が予想される。一般に休止細胞は増殖細胞に比べて放射線感受性が低いと報告されており、PCNA LI, Ki-67 LIが低い腫瘍で局所制御率が不良であったのは、このGrowth fractionの差⇒腫瘍全体の腫瘍感受性の差を反映しているものと考えられた。

【結論】治療前生検組織のPCNA, Ki-67 LIと放射線治療による食道扁平上皮癌の局所制御率との間に有意な相関を認めた。PCNA LIおよびKi-67 LIが低い症例は局所制御が不良で、通常分割照射では不十分であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

近年食道癌の放射線治療において加速多分割照射による局所制御率の向上が報告されているが、その一方で急性、晩発性反応が増強する症例も少なくない。すなわち全例に加速多分割照射を行うのは過治療になる可能性があり、個別化した照射法の選択が望まれる。本研究では細胞周期関連抗原PCNA, Ki-67に注目し、これらの抗原発現が照射方法選択の指標に成りうるか否かを検討した。

免疫組織染色法で評価した治療前生検組織のPCNA, Ki-67の発現と食道癌65例の放射線治療効果の関連を検討し、以下の結果を得た。

1. PCNA LI<52%およびKi-67 LI<45%の患者群は強陽性群に比べて有意に局所制御率が不良であった。
2. この局所制御率の差は通常分割照射群において著明であった。
3. 予後不良なLI低値群において加速多分割照射にても局所制御率の改善は認められなかった。
4. 多変量解析において、T因子とPCNA LIは局所制御に関する独立した予後因子であった。

すなわち、治療前生検組織のPCNA, Ki-67 LIは食道癌の放射線治療成績に対する有意な予後因子である事が示された。

以上の研究は、細胞周期と食道癌放射線治療成績の相関の解明に貢献し、食道癌の治療方法選択決定に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

尚、本学位授与申請者は、平成11年2月15日実施の論文内容とそれに関連した試問をうけ、合格と認められたものである。