

京都大学	博士（医学）	氏名	村井 克行
論文題目	Effect of double-layer structure in intramucosal gastric signet-ring cell carcinoma on lymph node metastasis: a retrospective, single-center study 胃粘膜内印環細胞癌における二層構造とリンパ節転移との関連性:単施設後ろ向き研究		
(論文内容の要旨)			
<p>胃印環細胞癌は胃癌の4-17%を占める。早期の印環細胞癌の予後は良好で、5年生存率は99.7%と言われている。早期分化型胃癌の5年生存率は99.1%、未分化型胃癌では97.2%である。しかし、早期の印環細胞癌の組織学的特徴とリンパ節転移との関連性はまだわかっていない。初期の印環細胞癌では、粘膜内中層にKi-67陽性小型細胞が分布し、表層では豊富な粘液を有し、深層では粘液が少なく弱好酸性細胞質を有した細胞からなる。HE染色では、明るい表層と暗紫色の深層からなる“二層構造”として観察される。この二層構造内では、表層では腺窩上皮、深層では幽門腺形質を示し、正常胃粘膜に類似した分化極性を示す。粘膜下浸潤印環細胞癌ではこの二層構造を呈するものが少なく、この分化極性が乱れ二層構造が破壊され、粘膜下浸潤やリンパ節転移を来たすのではないかと考えた。そのため粘膜内印環細胞癌において、二層構造の有無とリンパ節転移との関連性について検討した。2002年9月から2014年12月までに、静岡県立静岡がんセンターでリンパ節郭清を伴う外科手術が施行され、主たる組織型が印環細胞癌かつpT1aであった314例のうち、追加検討可能であった310例を対象とした。二層構造の有無は腺窩上皮型粘液を検出するMUC5AC、幽門腺・副細胞型粘液を検出するMUC6、増殖細胞核を検出するKi-67による免疫組織化学染色法を用い胃型粘液細胞への分化極性が保たれているか否かにより判断した。二層構造の有無に加え、腫瘍長、潰瘍や脈管侵襲の有無、癌細胞の粘膜全層性増殖の有無などの病理組織学的因子とリンパ節転移との関連性について多変量解析を用いて検討し、リンパ節転移の可能性が低い条件を抽出した。対象の年齢中央値は61歳(範囲19-87歳)、男性151例(49%)、腫瘍の局在U/M/L: 27/184/99例(9/59/32%)、腫瘍長径の中央値32mm(範囲1-182mm)、リンパ管侵襲あり5例(2%)、静脈侵襲あり0例、潰瘍あり131例(42%)、リンパ節転移あり21例(7%)、癌細胞の粘膜全層性増殖あり200例(65%)、二層構造なし181例(58%)であった。単変量解析では、“腫瘍長径>20mm”(p=0.02)、“潰瘍あり”(p=0.07)、“二層構造なし”(p=0.01)が統計学的に有意なリンパ節転移のリスク因子であった。多変量解析では、“二層構造なし”(OR=4.93、95%CI=1.41-17.30、p=0.01)が統計学的に有意なリンパ節転移のリスク因子であった。リンパ節転移の可能性が低い条件を検討したところ、胃癌に対するESD/EMRガイドライン(2014年発行)でのESD適応拡大病変に相当する“腫瘍長径≤20mm”かつ“潰瘍なし”の59例では1例もリンパ節転移を認めなかった。ガイドラインではこの条件を満たさない場合は、明らかな転移・再発のリスクを伴うため原則として追加外科切除の対象となるが、この条件を満たさない、“リンパ管侵襲なし”、“潰瘍なし”、“腫瘍長径>20mm”であっても、“二層構造あり”であれば53例中1例もリンパ節転移を認めなかった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

早期の胃印環細胞癌の組織学的特徴とリンパ節転移の関連性は明らかになっていない。粘膜内の印環細胞癌では、HE染色において明るい表層と暗紫色の深層からなる二層構造を呈することがある。この構造内の表層は豊富な粘液を有し、深層では粘液が少なく、弱好酸性細胞質を有する細胞からなり、表層で腺窩上皮、深層で幽門腺の粘液形質を示し、正常胃固有腺に類似した分化極性を示す。粘膜下層浸潤癌ではこの構造を呈することが少ないため、二層構造の破壊がリンパ節転移のリスク因子である可能性を考え、外科手術が施行された粘膜内の印環細胞癌310例を対象に、粘液形質の二層構造の有無を含む種々の組織学的因子とリンパ節転移との関連性について検討した。

単変量解析では、腫瘍長径>20mm、潰瘍あり、粘液形質の二層構造なしの三因子がリンパ節転移のリスク因子であり、多変量解析では、粘液形質の二層構造なしがリスク因子であった。

早期の胃印環細胞癌では、脈管侵襲・潰瘍なしであれば、腫瘍長径が20mmを越えても粘液形質の二層構造が保たれている場合、リンパ節転移リスクが低く、今後の治療戦略を考えるうえで有用となりうる。

以上の研究は胃印環細胞癌のリンパ節転移のリスク因子の解明に貢献し、内視鏡治療後の追加外科切除の必要性の判定に寄与するところが多い。

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。なお、本学位授与申請者は、令和5年3月28日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降