

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	谷山 大樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Long-term follow-up study of gastric adenoma; tumor-associated macrophages are associated to carcinoma development in gastric adenoma (胃腺腫の長期予後に関する検討; 腫瘍関連組織球は胃腺腫における癌の発生に関与する)			
論文審査担当者			
主査	教授	有 廣 光 司	印
審査委員	教授	田 中 信 治	
審査委員	准教授	田 邊 和 照	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>「胃癌取り扱い規約第 14 版」では胃腺腫は胃の良性上皮性腫瘍とされているが、経過観察中に癌と診断される症例の存在が知られている。胃腺腫そのものが癌化する adenoma-carcinoma sequence が推定されているが、胃腺腫の癌化率に関しては、10～20%に認めるという報告から、全くないあるいは極めて稀であるとの報告まで様々である。このように癌化率が異なる原因としては、腺腫そのものの診断基準の相違、対象となった母集団の相違、経過観察期間の相違などが考えられる。また、腺腫様に分化した領域を有する高分化腺癌である病変が、小さな生検検体では胃腺腫と診断されていた可能性も指摘されている。本研究の目的は、長期間にわたり胃腺腫で経過した病変と、短期間のうちに癌と診断された腺腫とを比較することにより、経過観察可能な腺腫と腺腫内癌における腺腫あるいは早期に癌化する腺腫の特徴を明らかにすることである。</p> <p>1990 年から 2010 年までに広島県呉市医師会病院で上部内視鏡検査及び生検により胃腺腫と診断された 1138 症例のうち、60 ヶ月以上腺腫で経過した 28 病変 (A 群)と 12 ヶ月以内に癌と診断された 23 病変 (B 群)を対象とした。初回診断時における各群の性別、病変の局在、大きさや形態についてカルテ記載及び病理検査所見報告書、肉眼所見を基に検討を行った。胃癌取り扱い規約第 14 版に準じ、核は紡錘形で基底膜側に整然と配列されるものを腺腫と判定した。診断の確定は消化管を専門とする病理専門医 2 名で行った。また、免疫組織化学的手法を用いて増殖活性 (Ki-67 labeling index: LI)、粘液形質、癌幹細胞マーカー、腫瘍関連組織球 (TAM)に関する検討を行った。増殖活性は、Ki-67 陽性率が 50%以上を high LI、50%未満を low LI と定義した。また、80%以上の Ki-67 陽性細胞を有する腺管を highly proliferative gland とし、標本内に 10 個以上の highly proliferative gland を含む腺腫を highly proliferative adenoma (HPA)と定義した。</p>			

得られた結果は以下のように要約される。

1) 腺腫の初回生検時における平均径は A 群、B 群それぞれ 7.6mm、22.9mm であり B 群が有意に大きかった。また、11mm 以上の病変の割合も B 群が有意に高かった。肉眼的に表層に陥凹を有する病変は A 群、B 群それぞれ 2 病変、7 病変であり B 群に有意に多く認められた。組織学的に高異型度と診断された病変は A 群には認められず、B 群では 5 病変あり B 群に有意に多かった。A 群において 2 病変が 15 年及び 18 年の経過観察後に癌と診断された。

2) Ki-67LI は A 群、B 群それぞれ 31.4%、39.0%と有意差はなかったが、high LI 及び HPA は B 群に有意に高頻度に認められた。A 群では腸型の粘液形質を示す腺腫が有意に多く、B 群においては胃型の粘液形質を示す腺腫が有意に多く認められた。p53 や癌幹細胞マーカーである ALDH1、CD44、Olfactomedin4 の染色性に有意差は認められなかった。

3) 腺腫の間質における CD204 陽性 TAM 数は、B 群において有意に多く認められた。また、CD204 陽性 TAM と Ki-67LI に相関が認められた。単変量及び多変量解析により、中等度以上の細胞異型度と CD204 陽性 TAM 数が独立した危険因子と判定された。

胃腺腫の癌化に関してはこれまで多くの報告がされているが、長期間にわたって同一症例の経過を追った研究はほとんどない。本研究では、5 年以上にわたって腺腫のまま経過した非癌化群の経過観察期間は 62 ヶ月から 237 ヶ月（平均 107 ヶ月）であり他の研究と比較して最も長い。癌化に関する危険因子に関する検討の多くは、癌と診断された時点や数ヶ月から数年以前の形態に焦点を当てており、本研究はより早期の時点から着目している点に独自性がある。

本研究において、腺腫内癌における腺腫あるいは早期に癌化する腺腫の特徴が明らかとなった。陥凹病変や大きい腫瘍径、細胞増殖極性の消失や胃型の粘液形質が危険因子であることは先行研究と同様の結果であったが、単変量及び多変量解析において高度異型性だけでなく中等度異型性も独立した危険因子であったことから、正確な病理診断の重要性が改めて示された。また、CD204 陽性 TAM 数が独立した危険因子であったことは新知見であり、腺腫の癌化に TAM が関与している可能性が示唆された。

以上の結果から、本研究は、胃の腺腫内癌における腺腫あるいは早期に癌化する腺腫の病理学的特徴として中等度以上の異型性と腫瘍関連組織球数が重要であることを明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。