別記様式第６号（第16条第３項，第25条第３項関係）

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	加納　幹浩
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第４条第１・２項該当		

論　文　題　目

Gastrectomy for invasive micropapillary carcinoma is associated with poorer disease-free and disease-specific survival

（浸潤性微小乳頭癌の胃切症例は、無病生存率および疾患特異的生存率が低値である）

論文審査担当者

主　　査　　教　授　　安井　弥　　印

審査委員　　教　授　　伊藤　公訓

審査委員　　講　師　　濱井　洋一

〔論文審査の結果の要旨〕

浸潤性微小乳頭癌（ Invasive micropapillary carcinoma: IMPC）は、胃腺癌の比較的まれなサブタイプであり、リンパ管および静脈浸潤が激しい組織病理学的特性を持っている。しかし、胃切除を受けた胃癌患者の長期生存に対する IMPC の影響についてはほとんど知られておらず、さらに、免疫組織化学的解析の報告については非常に少ない。

この研究の目的は、傾向スコア一致（ propensity score-matched: PSM）分析を使用して、胃腺癌の IMPC を含む症例と含まない症例において、臨床病理学的特性と予後を比較することである。

2006 年から 2015 年の間に、広島市立安佐市民病院において、胃切除を受けた胃腺癌の患者を分析の対象とした。主要エンドポイントは胃切除後の無病生存率（ disease-free survival: DFS）であり、副次エンドポイントは疾患特異的生存率（ disease-specific survival: DSS）と再発形式とした。

胃腺癌は、ヘマトキシリン・エオジンを用いた通常の染色法にて病理学的に評価した。さらに、IMPC の存在が疑われる場合は、リンパ管、静脈侵襲の評価について、それぞれ D2-40 染色および Elastica van Gieson（ EVG）染色を使用した免疫染色を追加しておこなった。IMPC 成分の存在は、染色されたすべてのスライスで評価し、各腫瘍の少なくとも 5%以上を占める場合を IMPC 陽性と判定した。

胃腺癌に対する胃切除術を受けた 882 例の患者のうち、35 例（ 4.0%）が IMPC を伴う胃腺癌であると診断された。IMPC 成分が腫瘍全体に占める割合は 5%から 75%であった。一部の患者の IMPC 成分は、より侵襲的と考えられる腫瘍先端前面に配置されていたが、一部の患者では粘膜下組織に散在していた。

IMPC 成分の有無と臨床病理学的因子との関係については、IMPC のある群とない群、2 群間では、背景に大きな差があり、特に組織型、および病期に関連する腫瘍浸潤の病理学的深さ

に統計学的有意差があった。

各群間の背景の不均一性を補正するために、PSM 分析を用いた。調整された交絡因子は、年齢、性別、腫瘍の位置、肉眼的および組織学的タイプ、腫瘍の最大径、および病理学的腫瘍壁深達度を用いた。両群、1 対 1 の最適マッチングを施行した。70 人の患者が選択され、それぞれ 35 人ずつ IMPC ありの群と、IMPC なしの群に割り振られた。マッチング後の背景因子の比較では、両群において、偏りはほぼみられなくなった。

リンパ節転移率（ p = 0.465）、腹膜洗浄細胞診の陽性率（ p = 0.084）、および静脈浸潤（ p = 0.114）の因子については両群間に有意差は認められなかった。しかし、IMPC のある患者は、IMPC のない患者よりもリンパ管浸潤の発生率が高かった（ 94% versus 69%, p = 0.012）。さらに、再発形式において、 IMPC のある患者は、IMPC のない患者（ 20%versus 3%、p = 0.006）よりも高い肝転移頻度であった。

3 年の DFS は IMPC のある患者では 62.2%であり、IMPC のない患者の 93.4%と比較して、低く、統計学的有意差がみられた（ p = 0.003）。さらに、3 年の DSS も IMPC のある患者で 61.8%、IMPC のない患者で 92.4%と統計学的に有意差が見られた（ p = 0.016）。

肝転移症例については、MUC1、EMA、CD31、CD10 の免疫組織染色をおこなったが、陽性率に特異性は認めなかった。ただし、腫瘍成長因子の 1 つである Ki67 は高い陽性率であり、IMPC 症例においては、肝転移と関連している可能性があるが、一貫した結論を引き出すことはできなかった。

本研究では、IMPC のある胃腺癌の患者はより激しいリンパ浸潤を生じており、DFS および DSS はより悪いと特徴付けられた。また、転移形式においては、肝転移の発生率が高いことが確認された。従って、胃腺癌における IMPC 成分の存在は、再発、特に肝転移の危険因子として認識されるべきと考えられた。

以上の結果から，本論文は IMPC を有する胃腺癌は高悪性度であり、高い肝転移能を有していることから、IMPC 成分の存在は、再発、肝転移の危険因子になることを示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は，本論文が加納幹浩に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。