

## 論文内容要旨

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)

Gastric Cancer, 20(6): 929–939, 2017.

主指導教員：安井 弥教授

(医歯薬保健学研究科 分子病理学)

副指導教員：武島 幸男教授

(医歯薬保健学研究科 病理学)

副指導教員：大上 直秀 准教授

(医歯薬保健学研究科 分子病理学)

谷山 大樹

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

胃腺腫は胃の良性上皮性腫瘍とされているものの、短期間の経過で癌と診断される症例の存在が知られている。胃腺腫が癌化する adenoma-carcinoma sequence の存在が推定されているが、腺腫の癌化率は報告により異なる。このように頻度が異なっているのは、腺腫自体の診断基準の相違、対象となった母集団の相違、経過観察期間の相違などが要因とされている。また、腺腫様に分化した領域を有する高分化腺癌であった病変が、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。胃腺腫の癌化の危険因子として、陥凹や大きな病変、発赤や絨毛状構造等が指摘されているが、これらは癌と診断された時点や数ヶ月、数年以前の形態に着目した検討である。そこで、本研究においては、より早期の時点から観察し、また、これまで明らかにされていない胃腺腫の癌化における癌幹細胞や腫瘍関連組織球の役割にも着目した。本研究の目的は、初期に胃腺腫と診断された症例で、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。

対象は、1990年4月から2010年7月の間に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検体であり、60ヶ月以上腺腫で経過した28検体（Group A : A群）と12ヶ月以内に癌と診断された23検体（Group B : B群）の2群に大別した。初回診断時におけるそれぞれの群の性別、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、肉眼所見を元に検討を行った。胃癌取扱い規約第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（胃型 : MUC5AC, MUC6 ; 腸型 : MUC2, CD10）、腫瘍幹細胞（ALDH1, CD44, Olfactomedin 4）、腫瘍関連組織球（tumor-associated macrophage: TAM, CD204）に関する検討を行った。増殖活性に関しては、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%以上の陽性細胞を有する腺管をhighly proliferative glandとし、標本内に10以上のhighly proliferative glandを含む腺腫をhighly proliferative adenoma (HPA)と定義した。

得られた結果は以下のように要約される。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 群が有意に大きく、11mm 以上の病変の割合も B 群が有意に高かった。肉眼的に腺腫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 群においては認められず、B 群においては 5 例認められ B 群に有意に多かった。A 群において 2 症例が 15 年及び 18 年の経過観察後に癌と診断された。

Ki-67LI は A 群、B 群それぞれ 31.4%、39.0% であり有意差はなかったが、high LI 及び HPA は B 群に有意に高頻度であった。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 および腫瘍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。

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。CD204 陽性 TAM と Ki-67LI の間に優位な相関が認められた。単変量及び多変量解析を行ったところ、中等度以上の細胞異型度と CD204 陽性 TAM 数のみが独立した危険因子と同定された。

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ごく少数である。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約 62 ヶ月から 237 ヶ月（平均 107 ヶ月）であり先行研究と比較し最長である。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、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観察している点に独自性がある。

以上の結果より、本研究において、腺腫の悪性化の危険因子として、従来から指摘されている陥凹病変、大きい腫瘍径、細胞増殖極性の消失、胃型粘液形質に加えて、高度異型性のみならず中等度異型性も独立した危険因子であることが明らかとなった。さらに、CD204 陽性 TAM 数が独立した危険因子であり、腺腫の癌化に CD204 陽性 TAM が関与している可能性が示唆された。