

学位論文内容要旨

論文題目 : **Histological variations in the primary tumor and micrometastases around metastatic liver tumors in patients with gastric cancer**

(胃癌肝転移における胃原発巣の組織学的多様性と肝転移周囲微小転移巣に関する検討)

指導(紹介)教授 : 木村 理 教授

申請者氏名 : 野村 尚

背景

胃癌肝転移に対する肝切除症例の予後因子は明らかではなく、肝切除の適応については一定の見解が得られていない。胃癌は同一腫瘍内に多様な組織学的成分があり、これは肝転移症例における肝切除後の再発形式に影響を与えている可能性がある。一方、肝細胞癌や大腸癌肝転移では肝切除後の残肝再発の原因となる肝内微小転移について検討されているが、胃癌肝転移における報告はほとんどない。さらに胃癌の進展に関わる腫瘍関連蛋白の肝転移巣における関与は不明である。

方法

胃癌肝転移に対して肝切除を行った23例を対象とした。肝切除後の再発パターンをその機序により分類し、予後との関連を検討した。胃原発巣21病巣について、各原発巣に出現するすべての組織学的成分を検索し、再発パターンとの関連を検討した。肝転移巣を含む周囲肝組織の組織学的評価が可能であった17例、31肝転移巣について肝内微小転移巣の有無、存在部位を免疫組織学的手法を加えて観察し、肝切除の成績との関連を検討した。さらに胃原発巣、肝転移巣、微小転移巣におけるE-cadherinの発現状態を免疫染色学的に観察し、微小転移巣出現との関連を検討した。

結果

肝切除後17例に再発を認めた。再発パターンは残肝を含む血行再発のみの症例(A群)が9例、非血行再発を含む症例(B群)が8例であり、B群の生存率は有意に不良であった。胃原発巣では分化型腺癌が優勢な組織型である症例が多かったが、非充実型低分化腺癌(por2)の成分が21例中9例に含まれていた。por2成分を含む症例はB群で多く、非再発例を含めた検討でpor2を含む症例の5生率は0%であった。胃原発巣におけるpor2成分の有無はその肉眼型と関連を認め、限局型症例の5生率は42.4%と良好であった。

肝組織を観察した17例中10例、31肝転移巣中15肝転移巣に肝転移周囲微小転移巣を認めた。転移部位は門脈、類洞が多く、抗D2-40抗体によるリンパ管の同定により、リンパ肝内にも認めた。微小転移巣は肝転移巣の近傍に多く、5.0mm以内に分布していた。微小転移巣を伴った症例で肝切除後の肝再発率が高く、また肝切離断端が5.0mm未満の症例で肝再発率が高い傾向があった。E-cadherin発現が減弱した肝転移巣周囲に微小転移が出現しやすい傾向があり、またリンパ肝内の多くと類洞内の全微小転移巣でE-cadherin発現が減弱していた。

結論

胃原発巣におけるpor2成分は非血行再発と関連し、por2成分を含む可能性の高い肉眼型が浸潤型の症例において肝切除の選択は慎重であるべきと考えられた。胃癌肝転移巣周囲に肝転移巣からの転移と考えられる微小転移巣を比較的多数の症例で認め、その存在は肝再発と関連していた。微小転移巣の出現には肝転移巣におけるE-cadherin発現減弱が影響している可能性が示唆された。

平成 20 年 8 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：野村 尚

論 文 題 目：Histological variations in the primary tumor and micrometastases
around metastatic liver tumors in patients with gastric cancer

(胃癌肝転移における胃原発巣の組織学的多様性および肝転移周囲微小転移巣に関する検討)

審査委員：主審査委員

山川 光徳



副審査委員

倉智 博人



副審査委員

富田 善寿



審査終了日：平成 20 年 8 月 20 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

胃癌の転移は主としてリンパ行性に生じ、小彎、大彎、肝門部、幽門下部の所属リンパ節に転移巣を形成しやすい。血行性転移は肝臓、肺、脳などに生じる。また、腹膜（腹膜播種）、脾臓、大腸などの周囲臓器・組織への直接浸潤もしばしばみられる。一方、転移性癌の 1/3 が肝臓にみられ、胃腸管、乳腺および肺の癌が 1/2 を占める。このように胃癌は転移性肝癌の主因の一つとなっている。転移性肝癌と診断された大多数の患者は 1 年以内に死亡するが、肝臓への転移巣に限られた個数であれば、外科的切除でしばしば治癒しうる。しかし、胃癌の肝転移に対する肝切除の適応にはまだ一定の見解が得られていない。また、肝転移巣の組織学的背景についての解析も未だに十分ではない。

本論文の著者は、胃癌の原発巣と肝転移切除組織を用いて、組織学的および免疫組織化学的な解析に加え、臨床病理学的評価を行い、以下の項目を初めて明らかにした。(1) 胃癌の肝転移に対して肝切除を行った後に、残肝にさらなる再発をきたした症例を検討した結果、残肝にまたは血行性に再発した群 (A 群) に比べ、非血行性に再発した群 (B 群) の生存率は有意に不良であった。(2) 胃原発巣に非充実型低分化腺癌 (por2) の成分を混在する例は B 群に多かった。(3) 肝転移周囲に微小転移巣を認めた症例 (60%弱) や肝切離断面が 5.0 mm 未満の例では肝再発率が高かった。(4) E-cadherin 発現が減弱した肝転移巣周囲に微小転移が出現しやすい傾向にあった。

以上、本研究には重要な新知見が含まれており、これらの結論を導き出す過程についても熟慮され、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、胃癌の転移性肝癌の外科的治療に新たな示唆を与えるものと期待される。本審査委員会では、全員一致して、博士 (医学) 論文にふさわしいものと判断した。