

論文内容の要旨

氏名	岩間 密
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第990号
学位授与の日付	平成21年3月21日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	食道癌根治的化学放射線療法(CRT)後遺残・再発腫瘍に関する臨床病理学的検討
論文審査委員(主査)	教授 塩 崎 均
	(副主査) 教授 佐 藤 隆 夫
	(副主査) 教授 西 村 恭 昌

【目的】

食道癌根治的化学療法(CRT)後遺残・再発腫瘍の特性を臨床病理学的に検討する。

【方法】

対象は2001年1月から2008年3月までの間に近畿大学医学部附属病院外科学教室において、根治目的で50Gy以上のCRTを施行するも遺残或いは局所再発のためにsalvage手術を施行した34例のうち、摘出標本に扁平上皮癌(squamous cell carcinoma:SCC)を認めた28例をsalvage群(S群)とした。また、2007年1月から2007年12月までに当教室にて根治的手術を施行した術前無治療群31例をUntreated群(U群)として対照とした。

HIF-1 α 、GLUT-1、VEGF、CD34、CD105、Ki-67、E-Cadherin(E-CD)に対する免疫組織化学染色を行い、腫瘍増殖能・腫瘍細胞環境(細胞密度・低酸素状態・血管新生)に関する評価を行った。また、腫瘍潰瘍底の深さや切除標本の形態から形態学的評価を行った。両群を比較することでCRT後遺残・再発腫瘍が臨床的に高い悪性度を示す生物学的特性について検討した。

【結果】

細胞活性(Ki-67)および浸潤能(E-CD)に差は認めなかった($p=0.89, p=0.38$)。S群では腫瘍密度の減少を認めた($p<0.001$)。低酸素の指標であるHIF-1 α およびGLUT-1、血管新生促進因子のVEGFではS群で発現亢進を認めた($p<0.001, p<0.005, p<0.001$)。CD34による微小血管密度(MVD)では両群間に差は認めなかったが($p=0.19$)、腫瘍増殖に特異的なCD105のMVDではS群の新生血管の減少を認めた($p<0.001$)。腫瘍潰瘍底の深さはS群が深かった($p<0.001$)。

【考察】

根治的CRT後遺残・再発腫瘍は、術前未治療の腫瘍細胞と比べ増殖活性および浸潤性に差はなかった。腫瘍周囲の環境は、CRT後の瘢痕化で新生血管の疎な低酸素下にある。このためHIF-1 α の発現やその安定化が促進され、VEGFやGLUT-1の発現を促進することで低酸素環境への適応性と増殖能を獲得している。しかし、CRTにより血管新生は抑制され、腫瘍増大とともに中心は壊死を来し、深い潰瘍を形成する。腫瘍は食道壁内の遺残細胞から増殖し、増大と壊死を繰り返して深い潰瘍を形成するため、増殖活性は常に腫瘍辺縁部の先進部に位置することになり、さらに増殖することで周囲への浸潤が加速され、穿孔に至ると考えられた。

【結論】

根治的CRT後遺残・再発腫瘍の易浸潤性に代表される高い悪性度は、腫瘍周囲の血管新生の抑制された環境と、腫瘍の増殖中心が食道壁深部にあることが大きな要因である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

近年,食道癌に対する根治的治療として放射線化学療法(CRT)は急速に普及してきたが,根治的CRTによりpathological CR(pCR)となり,食道温存可能となるのは半数未満であり,腫瘍遺残例やcCR後の局所再発などsalvage手術の対象は増加している.しかし,術前に切除可能と判断しても短期間に急速に増大し,予想以上の周囲浸潤や穿孔・瘻孔形成から切除困難あるいは切除不能となる症例が少なくない.根治的CRT後遺残・再発腫瘍は,通常の腫瘍とは性質を異にし,腫瘍活性,増殖能および浸潤能が高く,臨床的に非常に悪性度が高いと考えられるが,未だその詳細な病態は把握されていない.

本論文では病理組織学および形態学的に食道癌根治的CRT後遺残・再発腫瘍の特性を検討した.血管密度・血管新生関連蛋白質の発現・腫瘍の増殖能・潰瘍底の深さなどに着目し,生物学的特徴を明らかにした.根治的CRT後遺残・再発腫瘍はCRTによる新生血管抑制に伴う低酸素環境下に食道壁内の遺残細胞から増殖し,増大と壊死を繰り返して深い中心潰瘍を形成することで増殖活性は常に腫瘍辺縁部の先進部に位置し,さらなる増殖で周囲浸潤が加速されて穿孔に至ると考えられた.

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	平成21年 月 日 公表予定	出版物名
	公表内容	近畿大学医学雑誌 第34巻 第2号
	全文	平成21年 月 日 発行予定

根治的 CRT 後遺残・再発腫瘍の易浸潤性に代表される高い悪性度は、腫瘍周囲の血管新生の抑制された環境と、腫瘍の増殖中心が食道壁深部にあることが大きな要因である可能性が示唆された。本論文の内容は根治的 CRT 後遺残・再発腫瘍に関する学問的・臨床的価値の高い新知見であり、学位論文に相当すると考えられる。

氏 名	新 崎 亘 ^{しん ざき わたる}
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 9 9 1 号
学位授与の日付	平 成 2 1 年 3 月 2 1 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	ラットを用いた ω -3 系不飽和脂肪酸静脈内投与による免疫賦活の至適条件設定と、重症急性膵炎モデルにおけるその検証

論文審査委員 (主 査)	教 授 塩 崎 均
(副主査)	教 授 池 上 博 司
(副主査)	教 授 宮 澤 正 顯