

審査の結果の要旨

氏名廣吉 淳子

本研究では、今まで一定数存在していたが、広く認知されておらず、また、肝細胞癌のグリソン鞘浸潤ほど重要視されていなかった、大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤について検証した。研究1で、グリソン鞘浸潤の頻度および性質について後ろ向き研究を行い、研究2で、大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤の術中造影超音波検査所見について前向き研究で評価を行った。

得られた結果は以下の通りである。

研究1

1. 病理組織学的にグリソン鞘浸潤を認めた症例は244例中49例(20%)であった。腫瘍栓のように標本の切片で肉眼的にグリソン鞘浸潤を認める、肉眼的グリソン鞘浸潤は、8例(16%)、顕微鏡的に胆管を中心としたグリソン鞘に癌の浸潤を認めた、顕微鏡的グリソン鞘浸潤は、41例(84%)であった。
2. グリソン鞘浸潤を認めた症例では腫瘍径が大きく、右側大腸癌が多い傾向を認めた。また、系統的切除の頻度と出血量が優位に高値であった。グリソン鞘浸潤を認めた症例ではR1切除の頻度が高く(15例、31%)、グリソン鞘浸潤陽性例でR1切除となった症例(n=15)の内、8名(53%)がグリソン鞘断端部でのR1切除となっていた。また最終的にR0が達成された34例のうち4例は術中診断によりグリソン鞘断端に陽性が判明し追加切除を行った症例であった。肉眼的グリソン鞘浸潤群、顕微鏡的グリソン鞘浸潤群、グリソン鞘浸潤なし群におけるR1切除の頻度はそれぞれ、63%、24%、18%であった。
3. 長期予後に関しては、グリソン鞘浸潤を認めた症例で治癒切除後の肝内再発の頻度が高かったのに対して、術後再発に関しては明らかな差はなかった。
グリソン鞘浸潤を認めた症例の内、治癒切除後に肝内再発を認めた29人の内、13人が再度肝切除となり、4人(31%)が再肝切除時もグリソン鞘浸潤を認めた。フォローアップ期間の中央値の33か月(0.9-82か月)のグリソン鞘浸潤を認めた症例と認めなかった症例の無再発生存期間(Recurrence-free survival、以後RFSとする)と全生存期間(Overall survival、以後OSとする)では有意差はなかった。また、肉眼的グリソン鞘浸潤陽性群(n=8)は、顕微鏡的グリソン鞘浸潤陽性群(n=41)に比べてRFSは比較的に不良であったが、統計的有意差はなかった。OSは肉眼的グリソン鞘浸潤陽性群と顕微鏡的グリソン鞘浸潤陽性群で有意差はなかった。

研究 2

1. 腫瘍の支配領域のもっとも近接するグリソン鞘（以後責任グリソン鞘とする）における、(1) 腫瘍栓、(2) 末梢グリソン鞘の拡張、(3) グリソン鞘の壁不整・口径比の3つを術中造影超音波検査のグリソン鞘浸潤の評価基準とした。術前 EOB-MRI 検査は胆管拡張、動脈優位相の腫瘍周囲の造影効果、肝胆道相で腫瘍周囲の肝実質の信号低下が認められるといった、肝細胞癌におけるグリソン鞘浸潤の典型的な MRI 所見がなにかについてレポートを参照し、確認した。
2. 術中造影超音波検査の感度および特異度は、3つの評価項目の内、いずれかの項目を満たすものを陽性とする、術中造影超音波で 79%と 96%であった。術前の EOB-MRI では感度 17%、特異度 100%であり、上記3つの評価基準はグリソン鞘浸潤の診断基準として有用であり、術中造影超音波検査を追加することで、特異度をあまり下げることなく、感度を上げられることが分かった。
3. グリソン鞘浸潤の口径比のカットオフ値を決めることとした。口径比は腫瘍の最大径と責任グリソン鞘を長軸方向に描出し、責任グリソン鞘の腫瘍から近接している部分 1cm 以内で一番径が小さな部分と一番径が大きな部分の比と定義した。187 腫瘍の内、67 腫瘍は上記条件での責任グリソン鞘の描出が困難であったため、除外した。残りの 120 腫瘍（内、24 腫瘍はグリソン鞘浸潤を認めた）は口径比の中央値が 120%（100-240%）であった。口径比とグリソン鞘浸潤の関係を示した ROC 曲線を分析した。AUC は 0.763 であり、AUC の 95%信頼区間は 0.581-0.882 であった。Youden's index（0.604）に基づいて、口径比のカットオフ値を 140%とした場合、感度は 67%、特異度は 94%でありこの基準は妥当と思われた。

学位審査にて、研究 1 について、グリソン鞘浸潤自体と予後との直接の関連が言えず、グリソン鞘浸潤の腫瘍学的意義を問われた。予後に関しては、本研究だけでは関連が言えず、追加研究が必要と考えた。また、グリソン鞘浸潤例の半数以上はグリソン断端で R1 切除となっており、腫瘍学的にもグリソン鞘浸潤、特に胆管浸潤がある場合、胆管に沿った腫瘍進展が認められることがあることから、術前もしくは術中のグリソン鞘浸潤の認識は、大腸癌肝転移の手術において、不必要な R1 切除を避けるために重要であるとの考えを追記した。

研究 2 について、評価項目の内、グリソン鞘の壁不整と口径比を同一所見とした理由を尋ねられた。腫瘍より中枢側のグリソン鞘で認める所見として、2つの所見を1つのパターンとしてまとめたこと、また、実臨床においては、術中超音波検査中にこれらの変化が「腫瘍より中枢側に観察される異常」として認識されるものの、両者を区別することが必ずしも容易でないため、同一所見としたことを追記した。今後の検証研究では、術中超音波における壁不整または口径比がどのような病理組織学的所見と関連しているか明らかにし、両者の鑑別が可能か、必要か、について複数の観察者を設定して解明していきたいと

考えている。

以上、本論文は「大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤は、大腸癌肝転移根治切除後の独立予後不良因子である R1 切除に関連していること」と「術中造影超音波検査において、(1) 腫瘍栓、(2) 末梢グリソン鞘の拡張、(3) グリソン鞘の壁不整・口径比 (140%) という 3つの評価項目が大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤の診断に有用であること」を明らかにした。今回の研究は単施設の研究であり、症例数も少なく、今後さらなる研究が必要であるが、大腸癌肝転移のグリソン鞘浸潤の術中診断において重要な貢献をなすと考え、学位の授与に値するものと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。