

学位論文題名

造影超音波法を用いた大腸癌の臨床病理学的因子の解析

学位論文内容の要旨

【背景と目的】大腸癌は、我が国の部位別がん死亡数の第3位であり、罹患率・死亡率ともに増加し続けている。大腸癌の5年生存率は、Stage 0で94%、Stage Iで90%以上と良好であるが、遠隔転移を認めるStage IVでは10%程度であり、根治切除術が不可能であった場合は予後不良である。大腸癌の予後予測因子として、エビデンスが認められるものはすべて、病理組織所見によって初めて明らかになるもので、そのため化学療法などによる追加治療の決定は、手術後の病理組織により判断されている。したがって、治療方針決定前に簡便に予後予測因子を検出できる方法の開発が望まれている。

近年開発された第二世代の超音波造影剤ソナゾイド[®]は、安定化したマイクロバブルを有効成分とし、血流画像を簡便に得ることができ、様々な結節性病変の鑑別診断における有用性が報告されている。大腸癌は、microangiographyなどによる検討で、腫瘍の微細血管構築様式と組織像、発育形態、肝転移に関連が認められる報告があることから、ソナゾイド[®]を用いて大腸癌の造影効果を評価することで、予後因子の検出が可能になると考えられる。そこで、外科的切除を行ない、病理診断がなされた大腸癌症例を対象として、術前に施行した大腸癌の超音波造影パターンと、組織型などの臨床病理学的因子との関連性について検討を行なった。

【対象と方法】苫小牧市立病院消化器内科にて、平成20年1月から平成21年9月までに、大腸癌の術前検査として腹部超音波を施行した80症例のうち、原発巣が超音波検査で描出可能で、手術を施行した大腸癌68症例、68病変を対象とした。年齢は41歳～93歳(平均70.4歳)で、性別は、男性40例、女性28例。組織型は、高分化管状腺癌(tub1)21例、中分化管状腺癌(tub2)35例、粘液癌(muc)4例、低分化腺癌(por)6例、印環細胞癌(sig)1例、内分泌細胞癌(ecc)1例であった。

超音波装置は、Prosound SSD α 10(ALOKA)を用いた。ソナゾイド[®](第一三共)0.5mlを静注後、10～60秒間、腫瘍の中心部が造影されるパターンを観察した。大腸の腫瘍内が造影されるパターンを腫瘍内部が全体に造影されるものをdiffuse patternとし、造影されない部分が一部でも認められたものをdefect patternとした。

病理学的評価は、腫瘍のほぼ中央部の組織切片を用いた。血管密度については、抗ヒトCD34モノクローナル抗体を用いて免疫染色を行なった。顕微鏡下の40倍視野に認める血管断面の数をカウントし、10個未満のものを1+、10個以上100個未満のものを2+、100個以上のものを3+とした。necrosisの有無については、弱拡大($\times 20$)の顕微鏡観察において視野の25%以上の範囲を占めている部分を認めた場合を陽性とした。

単変量解析はStudent's *t*検定と χ^2 検定、もしくはFisherの直接確率法を用いた。多変量解析はロジスティック回帰分析を用いた(強制投入法)。

【結果】大腸癌68病変のうち、diffuse patternは43病変、defect patternは25病変

であった。Defect pattern の群は diffuse pattern に比し、最大腫瘍径は有意に大きく、深達度も有意に深く浸潤していた。また組織型については、分化度の高い管状腺癌 (tub1, tub2) は diffuse pattern が有意に多く、それ以外の組織型 (por, sig, muc, ecc) は defect pattern を示すものが有意に多く認められた。CD34 染色による血管密度の評価では、diffuse pattern は 3+ を示すものが有意に多く、defect pattern は 2+ または 1+ を示すものが有意に多く認められた。また、necrosis を認めないものは diffuse pattern を示すものが有意に多く、necrosis を認めるものは defect pattern を示すものが有意に多かった。造影パターンを決定することに関わる有意な因子を同定するため、多変量解析を行うと、血管密度、necrosis の有無、最大腫瘍径、v 因子が有意な独立した因子として認められた。

次に、大腸癌の多くは高および中分化管状腺癌 (tub1, tub2) であることが知られており、今回の検討でも 68 例中 56 例が高および中分化管状腺癌であったため、これらの造影パターンと病理組織学的所見の関連について解析を行なった。単変量解析では、最大腫瘍径、T 因子、M 因子、血管密度、necrosis が造影パターンとの有意な関連を認めた。多変量解析においては、necrosis、血管密度、腫瘍最大径、v 因子が有意に独立した因子として同定された。

【考察】 今回の検討で、大腸癌症例の術前に造影超音波検査を施行することにより、予後予測因子である組織学的分化度や血管密度、necrosis の検出が可能であることが明らかとなった。近年、大腸癌に対する化学療法の治療成績が向上していることから、治療方針決定前に予後因子を検出できれば、より高い根治性をめざした治療方針を考慮できる可能性がある。

大腸癌の組織型については、MRI や腹部 CT によって muc とそれ以外の組織型を区別できることが報告されているが、その他の組織型を区別できたとの報告はない。今回の検討では、ソナゾイド®による超音波造影パターンにより diffuse pattern であれば分化度の比較的高い腺癌と予測できる可能性が示された。

また、腫瘍内血管密度と組織型の関係について検討を行なったところ、分化度の比較的高い腺癌では、腫瘍内血管密度の高いものと低いものがほぼ同数であったのに対し、それ以外の腫瘍においては、12 例中 11 例において腫瘍内血管密度が低いという結果であった。このことは、腫瘍の組織型が血管密度を規定しており、腫瘍の組織型が造影パターンに反映されていると考えられた。

分化度の高い腺癌において defect pattern を示した症例では、腫瘍組織内に necrosis を認める症例が多く認められた。腫瘍組織内の necrosis の存在は予後と関連することが報告されており、necrosis は術後再発の可能性や予後を推測するうえで重要な所見と考えられる。今回の検討では、分化型の組織であっても necrosis が存在する場合は defect pattern を示しており、造影超音波検査により術前に臨床的悪性度を把握できる可能性が示唆された。

【結論】 造影超音波検査は、大腸癌の性状を評価し、腫瘍の悪性度や予後、転移の可能性などを予測する手段として重要な位置を占めていくものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 松 野 吉 宏

副 査 准教授 平 野 聡

学位論文題名

造影超音波法を用いた大腸癌の臨床病理学的因子の解析

大腸癌は、罹患率・死亡率ともに増加し続けている。大腸癌の予後予測因子は、手術後の病理組織所見によって明らかになるものがほとんどである。申請者は、術前に造影エコー検査を用いて、大腸癌の造影効果を評価をし、予後予測因子の検出が可能になると考え、大腸癌の病理学的因子との関連性について検討した。

苫小牧市立病院消化器内科にて、腹部エコー検査を施行した大腸癌 68 症例の造影パターンの検討を行った。大腸腫瘍内の造影パターンを、全体に造影される diffuse pattern と、造影されない部分が一部でも認められた defect pattern に分けて検討した。diffuse pattern は 43 病変、defect pattern は 25 病変であった。造影パターンを決定する因子は、多変量解析にて、血管密度、necrosis の有無、最大腫瘍径が抽出された。次に、大腸癌の多くの組織径を占める tub1 と tub2 病変に限って解析を行なったところ、necrosis、血管密度、最大腫瘍径が有意な因子であった。

diffuse pattern であれば tub1 や tub2 と予測できる可能性が示された。tub1、tub2 以外では、腫瘍内血管密度が低く defect pattern を呈した。また、tub1、tub2 で defect pattern を示す症例では、腫瘍組織内に予後に関わることが知られている necrosis を認める症例が多いことから、大腸癌の造影エコー検査は、重要であることが示された。

公開発表では、副査平野聡准教授より、エコー検査の行う時間や前処置について質問があった。申請者は、昼食後絶食にして夕刻に検査をしていると回答した。次に、腹部エコーで描出の困難な形状について質問があった。申請者は、腫瘍径は 2cm あれば描出可能であること、表面平坦型の描出は難しいこと、小さくても丈の高い 1 型は描出可能であることを述べた。そして、事前に画像検査を行い、エコーの補助としているのかと質問があった。申請者は、FDG-PET/CT 検査を行い、その画像を腹部エコー時に確認していると回答した。また、直腸 Rb の症例は今回の検討に含まれているかとの質問に、申請者は、Rb の症例は確認できなかったが含まれていると回答した。また、統計解析では、Logistic 解析と Stepwise 法と Odds 比との関わりについて質問があった。申請者は、強制投入法と Stepwise 法ともに抽出された項目は重要な因子と解釈し、その上で odds 比の高い因子は両群の中で特に重要な因子であると回答した。最後に、defect pattern は necrosis を示しているのかと質問があった。申請者は、tub1、tub2 の大腸癌では、大きく関わるのはネクロシスと考えられるが、それ以外の大腸癌では、組織型が腫瘍内の血管密度の多寡を反映してい

ると回答した。

続いて、副査松野吉宏教授より、エコーにおける defect は、組織の実際の necrosis より大きく観察される意味合いについて質問があった。申請者は、defect は、necrosis そのものか、necrosis に至る過程の何らかの因子が関わっており、結果的に組織に necrosis が存在していたと回答した。次に、病変の中心部を通る切片の使用が妥当であるか質問があった。申請者は、エコーでは一番病変が大きく出せる画像で評価しており、それは中心部を通るラインと予想される。病理標本の切片とエコー画面は異なるが、necrosis の存在は多くの切片に認められ、necrosis が重要な因子であることは妥当と回答した。

最後に、主査浅香正博教授より、造影エコー検査はどの病院でも行えるのかという質問があった。申請者は、エコー検査は術者により描出可能な病変数は変化することが考えられると回答した。また、造影 CT 検査では同様のことを検討できるかとの質問があった。申請者は、CT は時間、空間分解能も劣るため、造影エコーの様に defect は確認できない可能性が高いと回答した。次に、defect pattern の臨床意義について質問があった。申請者は、今回の検討は、予後に関わる necrosis の存在と defect pattern の関連についてしか分かっておらず、実際の予後を調べないとはっきりとしたことは言えず、今後は、生存期間もしくは、再発や転移所見など予後との関係を検討していく予定であると回答した。

本研究は、術前に造影超音波検査を行うことで、大腸癌の性状を評価し、腫瘍の悪性度や予後、転移の可能性などを予測する手段として有用であることを示した。術前にこの検査を十分に活用できるようになれば、治療方針の一助になることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。