

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 山寺 勝人

2 論文題目

大腸癌先進部所見である budding の抗癌剤治療効果予測における有用性に関する研究

3 論文の内容の要旨

1 目的

大腸癌において、Stage III 症例に対する術後補助化学療法が推奨されているが、化学療法の治療効果予測に利用できる指標は皆無である。大腸癌の簇出 (budding) は予後不良因子として報告される腫瘍先進部所見であり、近年、化学療法抵抗性と密接な関連を有する上皮間葉転換 (EMT) を組織形態学的に反映する所見として注目されている。本研究では、大腸癌症例を対象として、budding の化学療法効果予測因子としての意義を明らかにすることを目的とした。

2 対象並びに方法

① Stage II 大腸癌 314 例を対象としてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を用いて budding を評価することの妥当性を、cytokeratin 免疫組織化学染色と比較

することで検証した。

- ② 1999年から2012年に根治手術を施行した Stage III 大腸癌 586 例を対象として、budding の予後不良因子としての意義を検証した。
- ③ budding の程度がフッ化ピリミジン単独療法の効果予測因子となりうるかについて、1999年から2012年に根治手術を施行した Stage III 大腸癌のうち、DNA ミスマッチ修復機能に異常を認めない 546 例を探索的研究群と検証的研究群の 2 コホートに分けて検討した。
- ④ 2005年から2012年に原発巣切除後にオキサリプラチン併用の化学療法を施行した Stage IV 大腸癌 106 例を対象として、budding の程度と化学療法の治療効果との関連について検討した。
- ⑤ 1999年から2012年に根治手術を施行した Stage III 大腸癌のうち術前内視鏡下生検組織が評価可能であった 481 例を対象として、生検組織中の intratumoral budding (ITB) を評価することにより、腫瘍先進部の budding の程度が原発巣切除前に予測可能かを検討した。

3 結 果

- ① Stage II 症例を用いて HE 染色での budding の評価と cytokeratin 染色による budding の評価を比較したところ、HE 染色による評価では budding の病巣数 (budding 個数中央値: 4 個 vs. 8 個) や評価の一致率 (κ 係数 0.52 vs. 0.73) はより低下するものの、予後分別能 (無再発生存に関する赤池情報量基準: 367.0 vs.

369.0) はより良好であった。

- ② Stage III 大腸癌の budding 高度症例は 5 年全生存 (OS) 率 72.7%、5 年無再発生存 (RFS) 率 56.4%であり、軽度症例 (5 年 OS 率 83.0%、5 年 RFS 率 70.6%) と比較し予後不良であった ($P = 0.0012$ 、 $P = 0.0003$)。
- ③ Stage III 大腸癌手術症例におけるフッ化ピリミジン単独の術後補助化学療法施行例と手術単独例の比較を行う探究的検討にて、5 年 RFS が budding 軽度症例では補助化学療法施行群 84.4%、手術単独群 63.1%と差がみられた ($P = 0.0011$)。一方、budding 高度症例では 5 年 RFS は補助化学療法施行群 50.5%、手術単独群 50.0%で有意差はみられなかった。検証的検討においてもこの結果の再現性が確認された。budding の程度はフッ化ピリミジン製剤の治療効果予測因子であることが示された。
- ④ Stage IV 大腸癌の遠隔転移巣に対するオキサリプラチンを含む化学療法レジメンにより、30%以上の腫瘍縮小が得られた割合は、budding 軽度症例で 44.4%、budding 高度症例で 40.4%と、ほぼ同等の結果を示した。
- ⑤ 術前内視鏡下生検組織中の ITB の中央値は切除検体の budding 軽度群で 1 個/200 倍視野、budding 高度群で 2 個/200 倍視野となり ($P < 0.0001$)、budding の程度を反映していた。

4 考 察

Stage III 症例に対する術後補助化学療法の効果を比較した検討から、大腸癌

budding 軽度症例ではフッ化ピリミジン単独療法による効果が期待できることが示唆された。一方、Stage IV 症例の遠隔転移巣への化学療法の効果を検討したところ、budding 高度症例であってもオキサリプラチンを併用した化学療法を用いることで、budding 軽度症例と同等の腫瘍縮小効果が得られることが示されたことから、budding 高度症例に対してはオキサリプラチンを併用することで治療効果が期待できると推察できた。しかしこれらの結果は、後方視的でかつ偏りのある対象を用いた検討から導かれた結果であり、今後は前方視的な試験により結論を出す必要がある。また、術前生検組織中の ITB を評価することによって手術検体の癌浸潤先進部の budding を術前に予測できる可能性を見出した。根治切除困難症例においては術前治療の効果によってその後の経過が大きく左右されるため、ITB により術前化学療法の効果予測が可能となれば、適切な化学療法の選択に繋がり、臨床上有益となる可能性がある。

5 結 論

budding を評価するにあたり HE 染色を利用することの妥当性が示され、大腸癌における budding の化学療法効果予測因子としての意義が明らかになった。また、術前生検組織の ITB が budding の術前診断に利用できる可能性が示唆された。

4 キーワード

「大腸癌」、「budding」、「予後因子」、「化学療法」