

## 論文の内容の要旨

### 1 申請者

防衛医科大学校 岩橋 秀樹

### 2 論文題目

卵巣癌における腹水セルブロックの診断および予後予測因子としての有用性に関する検討

### 3 論文の内容の要旨（博士：2,000字程度）

#### 【目的】

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良な疾患であり、多くは International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 進行期分類で III 期及び IV 期で診断される。確定診断には手術による腫瘍組織の採取と病理学的な検索が必須であり、診断のためには患者に侵襲を加える必要がある。卵巣明細胞癌 (clear cell carcinoma: CCC) は、FIGO 進行期分類で I 期や II 期で診断されることが多いが、化学療法に対する感受性は低く、予後不良な疾患である。I 期でも腹水細胞診が陽性の場合には IC3 期となり予後不良で、腹水細胞診の結果は臨床的に重要である。また、卵巣癌の組織型で最も頻度が高いのは、高異型度漿液性癌 (High-grade serous carcinoma: HGSC) であり、FIGO 進行期分類の III 期または IV 期で診断され、化学療法に対する感受性が高いという特徴を持つ。CD8 陽性リンパ球は直接腫瘍細胞を攻撃して抗腫瘍効果を発揮し、HGSC を含む数々の癌種で腫瘍組織中の CD8 陽性リンパ球の高発現は、予後良好な因子と報告されている。

一方、腹腔穿刺は容易に腹水を採取でき、腹水細胞診による良悪性の判定は、診断および病期決定に関与する。腹水セルブロックは、各種染色を同一検体で繰り返し行うことができ、過去の腹水セルブロックに関する報告では、その診断的意義についての報告が多く、セルブロックの背景に存在するリンパ球や、腫瘍細胞集塊のパターンに注目した報告は少ない。本研究は、CCC と HGSC の腹水に注目して各種染色を行い、その染色結果と臨床病理学的因子との比較を行い、診断および予後予測に有用な所見を探索することを目的として実施した。

#### 【方法】

##### 1) CCC の腹水細胞診における腹水セルブロックの意義

2012 年 1 月から 2019 年 12 月の間に、当院で手術を施行し CCC と診断された患者のうち、腹水セルブロックが作成された症例を対象とした。腹水細胞診スライドを再検鏡し、腹水細胞診の判定を行った。

##### 2) HGSC の腹水セルブロックにおける CD8 陽性リンパ球の臨床的意義

2014 年 1 月から 2019 年 12 月の間に、当院で手術を行い HGSC と診断された症例のうち、腹水セルブロックが作成された症例を対象とした。腹水セルブロックにおいて、CD8 陽性リンパ球が 1 個以上腫瘍細胞集塊上に存在する症例を CD8 陽性リンパ球陽性 (A 群) とし、存在しない症例は陰性 (B 群) と定義した。腹水セルブロック中の CD8 陽性リンパ球数は、腫瘍細胞集塊の存在しない背景部分を

無作為に9か所選定して計測した。腫瘍組織中のCD8陽性リンパ球数は、腫瘍組織および間質との境界部（腫瘍先進部）を9か所選定し、腫瘍先進部の写真が、腫瘍組織:境界部:間質の面積比が概ね1:1:1になるように撮影して計測した。9か所の選定部位のうち、CD8陽性リンパ球数の最大値を腫瘍組織CD8陽性リンパ球数と定義した。これらの臨床病学的因子と予後との関連について解析を行った。

#### 【結果】

- 1) 対象症例は17例あり、腹水細胞診の判定は、10例が陰性（58.9%）、7例（41.1%）が陽性であり、当初の腹水細胞診における診断と相違はなかった。IA期と診断された5例のうち2例でセルブロックのHNF-1 $\beta$ が陽性となり、IC1期と診断された2例のうち1例で、セルブロックのHNF-1 $\beta$ が陽性となった。腹水細胞診とセルブロックの判定が一致したのは14例（82.4%）、不一致だったのは3例（17.6%）あり、セルブロックの結果を適用した場合にはいずれもIC3期と判定される可能性があった。
- 2) 対象症例は38例あり、25例（65.8%）がA群に、13例（34.2%）がB群に分類された。腫瘍組織中のCD8陽性リンパ球数のカットオフ値は、ROC曲線より88と算出された。組織中のCD8陽性リンパ球数がカットオフ値より多い症例は、B群よりA群の方が有意に多かった（ $p=0.03$ ）。予後解析では、A群はB群よりも有意に無増悪生存期間（ $p<0.01$ ）および全生存期間（ $p=0.04$ ）が良好だった。無増悪生存期間および全生存期間に対する多変量解析では、A群であることは無増悪生存期間（ $p<0.01$ ）および全生存期間（ $p=0.03$ ）の独立した予後良好因子だった。

#### 【考察】

CCC患者の腹水セルブロック中に存在したHNF-1 $\beta$ 陽性の腫瘍細胞集塊は、免疫染色の結果から、CCCの腫瘍細胞と考えられた。腹水細胞診陽性の場合IC3期に分類されるため、潜在的にIC3期に相当する可能性があった3例については、正確な病期を反映できていなかった可能性がある。病期が術後化学療法の有無や妊孕性温存治療の可否に影響するので、腹水セルブロックも併用した慎重な病期決定が必要となる可能性がある。

また、HGSCの組織中におけるCD8陽性リンパ球の高発現は、予後良好な因子として知られている。本検討では、腫瘍組織の間質部分および浸潤先進部に存在する間質部分のCD8陽性リンパ球数を評価した。その結果、A群では腫瘍組織におけるCD8陽性リンパ球数が有意に多く、予後良好だった。腫瘍細胞集塊上のCD8陽性リンパ球を評価することは、腫瘍組織におけるCD8陽性リンパの状態を予測できる可能性があると考えられた。

#### 【結論】

CCC患者の腹水セルブロックを用いた免疫染色により、腹水細胞診陰性と判定された症例でも、腹水中の悪性細胞を検出することができた。また、HGSC患者の腹水セルブロック中の腫瘍細胞集塊上に、1個以上のCD8陽性リンパ球数が存在することは、HGSC患者の予後良好な因子だった。

#### 4 キーワード（5個程度）

「卵巣癌」、「細胞診」、「腹水セルブロック」、「CD8陽性リンパ球」、「抗腫瘍免疫」