氏　　名	山口　智弘
学　位　の　種　類	博　士　（医　学）
学　位　記　番　号	博　士　乙　第　３９０　号
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位授与年月日	平成２５年　３月７日
学　位　論　文　題　目	Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma （大腸粘液癌における臨床病理学的特徴と予後因子について）
審　査　委　員	主査　教授　　岡部　英俊
	副査　教授　　杉原　教授
	副査　教授　　田中　教授

別紙様式３

論 文 内 容 要 旨

※整理番号	394	氏（ふりがな）名	山口（やまぐち） 智弘（ともひろ）
学位論文題目	Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma （大腸粘液癌における臨床病理学的特徴と予後因子について）		

【目的】大腸粘液癌（MUC）の頻度は全大腸癌の 4.5-15%であり、通常型の大腸癌（non-MUC）と比べて若年者、右側結腸に多いという特徴がある。予後に関しては、MUC は non-MUC と比べて予後が悪いという報告と、変わらないという報告があり、結論は出ていない。また、MUC の予後因子として年齢、性別、占居部位、深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種などが報告されているが、通常型の直腸癌で報告されている腫瘍浸潤先進部の発育形態や簇出などといった病理学的因子については MUC において報告がほとんどない。そこで我々は多数の大腸癌手術症例から、MUC と non-MUC の予後を比較すること、さらに病理組織学的因子を詳細に検討し、MUC の予後不良因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】1975 年から 2003 年までに国立がん研究センター中央病院にて切除した大腸癌のうち、MUC 181 例と non-MUC（高分化・中分化・低分化型腺癌、印環細胞癌）4125 例について臨床病理学的因子と予後を比較検討した。次に、MUC 181 例のうち、根治手術を施行した 115 例の中で、pT3, pT4 であった 102 例について HE 染色、免疫染色を行い、病理組織学的因子を検討した。腫瘍浸潤先進部の発育形態は、腫瘍腺管または腫瘍を含む粘液湖が膨張性に発育するものを Expansive growth type、浸潤性に発育し腫瘍辺縁が不整であるものを Infiltrating growth type と定義した。浸潤先進部発育形態の診断における interobserver agreement は、4 人の医師によって 55 例の連続した症例を再検討し、κ-value を算出した。

【結果】MUC 181 例、non-MUC 4125 例の比較では、MUC は有意に右側結腸に多く、腫瘍は大きく、Stage がより進んでいた。遠隔転移については肝転移の率は有意差を認めなかったが、腹膜播種は有意に MUC で多かった。予後は、全 Stage で比較すると 5 年生存率は MUC 51.9%、non-MUC 72.9%と有意に MUC が悪かった（$P < 0.001$）。しかし、Stage 毎に比較をするとすべての Stage において両群間で有意差を認めなかった。

（備考）１．論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、２千字程度でタイプ等で印字すること。

２．※印の欄には記入しないこと。

次に、pT3, pT4 であった MUC 102 例について予後不良因子を抽出するため、以下の臨床病理学的因子（年齢、性別、占居部位、腫瘍径、腸閉塞、深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲、粘液湖を構成する組織型、簇出、浸潤先進部発育形態、Microscopic abscess formation）について Cox 比例ハザードモデルにて多変量解析を行ったところ、性別（男性）、腸閉塞（有）、浸潤先進部発育形態(Infiltrating growth type)が予後不良因子として抽出された。これらの因子数によって、低リスク群（0 または 1 個）、中リスク群（2 個）、高リスク群（3 個）に分けると、5 年癌特異的予後はそれぞれ、95.5%、52.1%、0.0%（$P < 0.001$）と各群で有意に予後が異なった。浸潤先進部発育形態に関する interobserver agreement は κ-value = 0.79 で十分な再現性があることが示された。

【考察】今回の研究では、MUC において 2 つの重要な知見を得ることができた。1 つ目は、MUC は non-MUC より予後が悪かったが、Stage 毎に MUC と non-MUC の予後を比較すると両群間で有意差を認めなかった。つまり、MUC はより Stage が進んでいることによって、予後が全体として悪く、MUC それ自体の悪性度が高いわけではない。これまでの報告では、MUC は non-MUC と比べて予後が悪いという報告と、変わらないという報告があり、結論が出ていなかった。その要因として、症例数が少ないことや MUC と non-MUC の定義がそれぞれの研究で異なることが考えられた。我々は、MUC 181 例と non-MUC 4125 例の膨大な症例を解析し、さらに定義は WHO の分類に従った。2 つ目は、MUC の予後不良因子を病理組織学的因子に着目して解析したことである。直腸癌では、腫瘍浸潤先進部発育形態は重要な予後因子であることがこれまで報告されてきた。しかし、MUC においては十分な研究がなされた報告はほとんどなかった。我々は、浸潤先進部発育形態を Expansive growth type と Infiltrating growth type に分類し、簇出を含む他の病理組織学的因子とともに多変量解析を行った。その結果、我々が提唱した浸潤先進部発育形態が独立した予後不良因子として抽出された。さらに、多変量解析で抽出された 3 つの因子（性別・腸閉塞・浸潤先進部発育形態）の数によって、MUC を低、中、高リスク群に分類することが可能であった。

【結論】MUC は non-MUC と異なる臨床病理学的特徴を有する。MUC の予後は non-MUC より悪いが、MUC はより Stage が進んでいることによって、予後が全体として悪く、Stage 毎に比較すると予後は変わらなかった。性別、腸閉塞、浸潤先進部の病理学的形態は独立した MUC の予後不良因子であり、これらの因子数によって MUC を低、中、高リスク群に分類することが可能であった。

別紙様式８（課程・論文博士共用）

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	３９４	氏　名	山口　智弘
論文審査委員			

（学位論文審査の結果の要旨）（明朝体１１ポイント、６００字以内で作成のこと。）

大腸粘液癌は通常型大腸腺癌と比べて異なる臨床病理学的特徴を有することが報告されている。予後に関しては悪いという報告と変わらないという報告があり結論がでていない。また、大腸粘液癌の予後規定因子について通常型大腸腺癌で報告されている浸潤先進部の病理組織学的因子について詳細な報告が少ない。
そこで、大腸粘液癌と通常型大腸腺癌の臨床病理学的因子と予後について、さらに大腸粘液癌の予後規定因子について検討を行い、以下の点を明らかにした。

１）大腸粘液癌は通常型大腸腺癌と異なる臨床病理学的特徴（右側結腸に多い、腫瘍が大きい、腹膜播種が多い、Stage がより進んでいる）を有する。
２）大腸粘液癌はより Stage が進んでいることによって、予後が全体として悪く、大腸粘液癌それ自体の悪性度が高いわけではない。
３）浸潤先進部の病理組織学的因子に着目して解析を行った結果、浸潤先進部発育形態（Infiltrating growth type）が独立した予後規定因子として抽出された。
４）大腸粘液癌を３つ（性別・腸閉塞・浸潤先進部発育形態）の予後規定因子の数によって、低、中、高リスク群に分類すると予後に反映することができた。

本論文は、大腸粘液癌に関して浸潤先進部の病理組織学的特徴について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。

（総字数 598 字）

（平成 25 年 1 月 29 日）