



Title	Immunohistochemical Assessment of Localization and Frequency of Micrometastases in Lymph Nodes of Colorectal Cancer
Author(s)	能浦, 真吾
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43682">https://hdl.handle.net/11094/43682</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	能浦 真吾
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第16893号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Immunohistochemical Assessment or Localization and Frequency of Micrometastases in Lymph Nodes of Colorectal Cancer (大腸癌微小リンパ節転移の分布状況および頻度の免疫染色による評価)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人
	(副査) 教授 青笹 克之 教授 宮坂 昌之

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

免疫染色を用いた大腸癌所属リンパ節中の微小転移についての報告は多いが。その臨床的意義については controversial である。免疫染色による微小転移は通常1枚の切片で判定されているが、検索切片数による微小転移検出率の影響についてはほとんど調べられていない。本研究では。免疫染色によって検索切片数についての検討を加え、さらにこれまで知られていないリンパ節中の微小転移の存在様式（孤立性あるいは集合体形成）や微小転移リンパ節の解剖学的な分布状況、その臨床的意義（臨床病理学的因素との関係、および予後・再発に及ぼす影響）について明らかとすることを目的とした。

#### 【方法】

1989年1月から1996年12月までに当科で切除した大腸癌98例から得られた所属リンパ節878個を対象とした。パラフィン包埋されたリンパ節を6枚連続薄切し、1枚はHE染色、残り5枚はサイトケラチンの免疫染色による検索を行った。リンパ節は、主腫瘍からの距離に応じて3群に分け、腫瘍に近い方からレベル1、レベル2、レベル3とした。症例の内訳はHE染色による判定でリンパ節転移陰性(NO)55例、レベル1転移陽性28例、レベル2転移陽性15例とした。

#### 【成績】

癌細胞は大きな細胞質と明瞭な核小体を持っており形態学的に容易に診断できた。検索切片枚数の検討では、1枚、2枚、3枚と増やすに従い、微小転移の検出率は上昇し、それぞれリンパ節の3.8%、6.3%、11.8%に、患者の23.5%、36.7%、45.9%に微小転移を認めた。2切片の検索で微小転移を認めた10リンパ節について28切片を新たに作製し結果の再現性を検討したところ、全ての切片で(100%)微小転移を認めたものは4個、50%以上2個、50%以下4個であり、少數の切片による検索では再現性に乏しいことがわかった。

5枚の切片を検索した結果では、微小転移はN0症例のリンパ節662個中79個(11.9%)、N(+)<sup>1</sup>症例のリンパ節216個中25個(11.6%)に認められた。そしてN0症例でも、半数の症例で微小転移を認め(55例中27例、49.1%)その分布は広範であることがわかった(レベル1:15例、レベル2:8例、レベル3:4例)。微小転移のパターンの検

討では、癌細胞が1つ1つばらばらになっている孤立性パターン（single）が80%を占め、細胞が数個集まっている集合体を形成しているもの（cluster）が8.9%、両者が混在するものが11.1%であった。

N0症例について微小転移の有無と臨床病理学的因子との関連性を調べると、微小転移は深達度が腹膜下層以深、あるいは腫瘍径が大きい症例に有意に多く認められた（それぞれ  $p=0.013$ 、 $0.037$ ）。微小転移の有無と術後再発との間には関連性が認められなかったが、微小転移の存在様式に着目すると、cluster を形成した5症例中3例（60.0%）に再発が認められたのに対し、single では（N=22）22.7%、微小転移を認めない例（N=28）では25.0%に再発を認めた。

### 【総括】

大腸癌の微小転移はN0症例の約半数に認められ、高率に遠位リンパ節まで広がっていることが明らかとなり、主腫瘍の深達度、腫瘍径と微小転移との間に有意な相関がみられた。N（+）症例の組織学的転移陽性リンパ節の遠位リンパ節にも同程度の微小転移を認めた。微小転移がcluster を形成している例では再発を来たしやすい可能性が考えられるが、免疫染色によって得られた微小転移の結果は、検索枚数、検索切片のレベルによって変わりうることが示され、リンパ節をマスとして検索する方法との対比が重要であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

近年、従来の組織学的検査では検出できない微小癌細胞の存在が知られるようになってきた。しかし、リンパ節中の微小転移の存在様式や微小転移リンパ節の解剖学的な分布状況についての詳細な報告はない。さらに、大腸癌の微小転移の検討は複数なされているがその臨床的意義はcontroversialである。本研究では、これらの問題について免疫染色を用いて検討することを目的とした。通常、微小転移の検出は1枚の切片で判定されているが、本研究では、検索切片数による検出率の違いについても検討した。

その結果、(1)N0症例でも約半数の例で微小転移を認め、その分布は所属リンパ節内で広範であった。微小転移は多くは孤立性であり、時に少数の癌細胞がcluster を形成しているものがみられた。(2)N0症例では、微小転移は、腫瘍径が大きく、壁深達度が進んだもので有意に検出された。微小転移の有無と患者予後との関連性は認められなかつたが、cluster を形成した症例では孤立性のものに比べて再発が高頻度に認められた。(3)検索切片枚数を増やすに従い、微小転移の診断は確実性を増し検出率は上昇した。また、少数の切片による検索では結果の再現性に乏しいことがわかった。

微小転移の多くを占めるsingle レベルの癌細胞は、cluster を形成するものなどを除くと患者の予後規定因子とはならないが、腫瘍の初期進展を的確に示す特徴が明らかとなった。本研究によって見出された微小リンパ節転移に対する新しい知見は、外科腫瘍学の発展に大きく寄与するものであり、博士（医学）の学位に値するものと認める。