

Title	Evaluation of the histological effect of chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus by morphological feature of surgical specimens
Author(s)	山本, 真
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44555
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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	やまもと ひなかわ 山本 (雛川) 真
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 3 3 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 10 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Evaluation of the histological effect of chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus by morphological feature of surgical specimens. (食道癌扁平上皮癌に対する放射線化学療法の治療効果と形態学的変化)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 青 笹 克 之 教 授 野 口 眞 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】高度進行食道癌に対する治療戦略の一つとして術前化学放射線療法（CRT）及び外科的切除による集学的治療が近年盛んである。しかし CRT を施行した場合、CTR に要する期間は約 1 ヶ月を費やし、患者の肉体的、精神的負担は想像以上のものがある。なおかつその効果は施行前には不明である。効果が認められれば良いが、無効である場合には手術前に貴重な時間の浪費、そして患者に苦痛を与えるだけになってしまう恐れがある。CRT の効果を施行前に予測できれば合理的な治療が出来ると考えられるが、現実には施行してみないとわからず、全例に施行しているのが現状である。そこで CRT の効果を予測することを目的として、まず CRT 後の切除標本において腫瘍の形態がどの程度組織学的効果を反映するかについて臨床病理学的な検討を行った。そして CRT の効果を予測できるバイオマーカーとして p53 とメタロチオネイン（MT）に注目した。p53 は放射線照射後の細胞周期停止や apoptosis に関わる多くの遺伝子の転写を制御し、MT は各種重金属の解毒に関わる分子で特に抗癌剤では CDDP と関連が想定されている。それぞれの発現が CRT の効果予測に対して有効であるかどうかを検討した。

【方法】1988 年から 1998 年の間に当科にて CRT 施行後、食道切除した T3、T4 進行食道癌 76 例を対象とし、切除標本の肉眼的及び組織学的形態と CRT の組織学的効果を比較した。組織学的効果は残存癌組織の割合によって Grade1（残存腫瘍 1/3 以上）、Grade2（1/3 未満）、Grade3（消失）に分類した。また、治療開始前の生検標本が利用可能であった 30 例においては、p53 と MT の免疫組織染色を行い、切除標本における組織学的効果と比較した。免疫組織染色は、抗ヒト MT 抗体（E9、DAKO 社）、抗 p53 抗体（CM-1、Novocastra 社）を用い、マイクロウェーブによる抗原賦活化を加えた。発現性の評価は MT、p53 とも癌細胞の 10%以上が染色された場合を陽性とした。

【結果】CRT 後食道切除を施行した 76 例の組織学的効果度は Grade1 が 23 例（30%）、Grade2 が 31 例（41%）、Grade3 が 22 例（29%）であった。肉眼所見で組織学的効果度と有意な関係を認めたのは、壁肥厚（ $p=0.0002$ ）と潰瘍形成（ $P=0.0014$ ）であったが、腫瘍長径、肉眼型は有意な関係を認めなかった。多変量解析では壁肥厚、潰瘍形成はともに独立した CRT 組織学的効果予測因子であった。壁肥厚、潰瘍形成の有無で分類すると、壁肥厚なし/潰瘍なし群には Grade1 症例は存在せず、55%（11/20）が Grade2 と有効であった。一方、壁肥厚あり/潰瘍あり群では 16.7%（5/30）は Grade3 であったが、60%（18/30）は Grade1 と無効であった。組織学的に残存腫瘍の局在を検討すると Grade2 の 74.1%（23/31）では腫瘍は粘膜下に残存し、Grade1 では腫瘍はより広範囲に存在し 95.6%

(22/23) で粘膜面に癌の露出を認めた。間質の反応を検討すると異物型巨細胞は組織学的効果の大きい症例に高頻度に見られたが ($p=0.0021$)、リンパ球浸潤、繊維化の程度と組織学的効果は相関しなかった。

治療前生検 30 標本における免疫組織学的検索では、p53 は陽性 15 例、陰性 15 例、MT は陽性 16 例、陰性 14 例であった。組織学的効果度との関係を検討すると MT 陽性例の割合は Grade1 で 91% (10/11)、Grade2、3 で 32% (6/19) と有意な関連を認めた ($p=0.0024$)。一方、p53 陽性例は Grade1 で 55% (6/11)、Grade2、3 で 47% (9/19) と有意な関連は認めなかった。両者の組み合わせ効果を検討すると MT 陽性/p53 陽性例では Grade1 が 67% (6/9) と高頻度であるのに対し、MT 陰性/p53 陰性例では僅かに 13% (1/8) で有効例が多かった。

【総括】切除標本による臨床病理学的考察によると、CRT 施行後に壁肥厚、潰瘍形成が共に認められなければ、組織学的には CRT は有効と思われる。しかしながらすでに CRT を施行した後の考察であり、臨床病理学的には CRT の効果を予測する事は困難である。術前生検標本で MT 陰性症例には Grade2 以上の CRT の組織学的効果が多く、生物学的因子による CRT 感受性予測は MT と p53 の発現を組み合わせることによりある程度可能となり、CRT の効果予測の補助診断として臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

進行食道癌に対する治療戦略のひとつとして、術前放射線化学療法 (CRT) と外科切除による集学的治療が行われている。諸家の報告によると CRT 後切除例の最も重要な予後規定因子は切除標本における組織学的効果と言われている。しかし、従来の画像診断による臨床的效果と組織学的効果との間には大きな乖離があり、組織学的効果の予測法の確立が必要である。本研究では切除標本における詳細な形態学的変化から CRT 終了の段階で組織学的効果度を予測できるかどうかを検討した。また癌抑制遺伝子としても良く知られ、細胞死のメカニズムの中で重要な役割を果たしている p53 と、生体内において重金属を調節し、解毒作用の働きで知られるメタロチオネイン (MT) に注目し、免疫組織学的染色によってこれらの発現と CRT による組織学的効果度との関連を検討した。その結果形態学的変化からは食道壁の肥厚および潰瘍の存在はそれぞれ組織学的効果と相関が認められ、特に壁の肥厚 (－) かつ潰瘍 (－) 例では全て grade2 以上の奏効例であった。治療前生検組織を用いた組織学的効果の予測に関しては、p53 の発現性と組織学的効果の間には有意の相関は認められなかった。MT の発現性と組織学的効果の間には相関が認められ、MT の発現が見られなければ 14 例中 92% の 13 例が grade2 以上の奏効例であった。発現が見られた 16 例中 62% の 10 例が grade1 の無効例であった。

p53 は細胞周期依存性のアポトーシスにおいて重要な役割を果たしている事が明らかになっているが、蛋白の発現の有無のみではその機能的な異常を全て評価する事が出来なかった。MT は重金属を強固に結合する特性によって CDDP に含まれる白金を取り込み、抗癌作用を抑制していると思われる。進行食道癌の治療戦略も変遷しつつあり、より選択的な治療方法が要求される中で、本研究では CRT 終了時点での組織学的効果判定および CRT 施行直前における組織学的効果度予測の可能性を示したことの臨床的価値は高いと思われ、学位に値すると考える。