

氏 名 (本籍) 後 藤 浩 志

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 8 7 3 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 2 年 2 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 5 年 3 月  
岩手医科大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 胆道癌とくに胆嚢癌における核DNA patternの  
解析

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 佐 藤 寿 雄 教 授 後 藤 由 夫

教 授 岡 本 宏

# 論文内容要旨

著者らは胆道癌特に胆嚢癌において癌腫自体の有する悪性度がその予後を左右するのではないかと考え、癌腫の悪性度の一指標とされている癌細胞核DNA patternに注目し、それをスコアにより数量化することを試みた。そしてそのDNA scoreと各種の予後規定因子や生存期間との関連の妥当性、意義を検討した。又、家兎胆嚢漿膜内に移植癌を用いて、経時的な癌腫の悪性度の変化の検討も併せ行なつた。

## 検索対象と方法

胆嚢癌26例、上部胆管癌25例、中部胆管癌10例、下部胆管癌23例を対象とした。1) 胆道癌組織の核DNA染色とDNAヒストグラム作成：胆道癌の手術摘出標本から厚さ6 $\mu$ mの組織切片を作成し核DNAのFeulgen染色を行なつた。次に癌細胞核の蛍光強度をmicrospectrophotometerを用いて測定した。2) DNAヒストグラムの分析：各症例のヒストグラムから、ピークの位置により点数を与えこれと3C以上の癌細胞核の出現頻度の和からDNA scoreを算定した。3) 核DNA量の経時的变化：家兎の胆嚢漿膜下にVX2癌を移植し1W, 2W, 3W後に屠殺剖検して核DNA量を測定して経時的变化を検討した。

## 成 績

I. 胆嚢癌 1. 実験的検討：移植腫瘍は増殖し肝へ直接浸潤していたが組織学的にもDNA scoreにおいても原腫瘍と移植腫瘍の間に明らかな差は認められなかった。2. 臨床的検討 1) 肉眼型と予後：乳頭型のDNA scoreは広く分布していた。それに対して浸潤性は有意に高値を示した。予後は乳頭型が最も良好であったが、浸潤性、結節型の予後は不良であった。2) 組織型と予後：papのDNA scoreは広い範囲に分布していたがtub2, ad. sqのDNA scoreは比較的高値であった。予後はpapが最も良好であった。3) 壁深達度と予後：m癌のDNA scoreが最も低値でありpm癌がそれに次ぎ、ss癌, s癌では明らかに高値を示した。またm癌の予後は良好であったが、s癌の予後は極めて不良であった。4) リンパ節転移と予後：リンパ節転移陰性例のDNA scoreはリンパ節転移のある症例より有意に高値を示した。リンパ節転移の有無による予後の差は大きなものではなかった。5) 脈管侵襲と予後：リンパ管、静脈、神経周囲侵襲陰性例のDNA scoreは陽性例に比べて明らかに低値を示した。脈管侵襲陰性例の予後は良好であるが、陽性例の予後は極めて不良であった。6) 肝側癌浸潤と予後：肝側癌浸潤陽性例のDNA scoreは陰性例と比較して明らかに高値を示した。又陽性例の予後は不良であった。7) DNA scoreと生

生存期間：DNA score の低値の症例が長期間生存する傾向がみられ特にDNA score 100 以下の症例な長期生存が期待できた。

II. 胆管癌 胆管癌の症例数は少なかったがDNA score の低値のものが長期間生存する傾向が見られた。予後規定因子とDNA score との関係は、胆嚢癌ほど明確ではなく、癌腫の形態、脈管侵襲の有無などが予後を規定する因子となっていた。

## 考 察

胆嚢癌の予後良好なグループのDNA score は明らかに低値を示した。特に肉眼型で乳頭型、組織型でpapを示す癌腫は他と比較してDNA score は低値であり、予後は癌腫のもつ形態、すなわち悪性度により修飾されることが示唆された。さらに、壁深達度ではm、リンパ節転移、脈管侵襲、肝浸潤陰性症例は予後が良好であり、これらの因子とDNA score には密接な関連があったことより、癌腫の悪性度はその進行度を規定する基本となっていることが示された。胆管癌の予後規定因子とDNA score との関係は、胆嚢癌ほど明らかではなかったが、手術の根治性も重要な予後規定因子となっており、根治性の高い術式を選択することにより良好な予後が得られている。すなわちDNA score の低い癌腫は手術により根治させやすい癌腫でありこのことが患者の予後を良好としているものと考えられた。

## 結 語

胆道癌切除標本より癌細胞核DNAヒストグラムを作製し、ピークの位置、3C以上の核の出現頻度の両因子を加味してDNA score を算定した。胆道癌の予後を規定する諸因子や生存期間との関連のもとにその妥当性、意義を検討した。また家兎胆嚢内に腫瘍を移植し、癌腫の増大とともにDNA score が変化し得るものかどうかの実験的検討も行なった。1. 胆嚢癌の異なる部位でのDNAパターンは良く一致し、再現性が認められた。2. 胆嚢癌においては、その予後を左右する因子として重要な癌腫の肉眼型、壁深達度、リンパ節転移、脈管侵襲、肝浸潤とDNA score の間には密接な関連が認められた。またDNA score の低値の症例が長期間生存する傾向がみられDNA score は癌腫の悪性度を表わす一指標として有意義であった。3. 実験的胆嚢癌では移植腫瘍の増大とともにDNA score に変化は見られず、胆嚢癌の予後はその発生の時点である程度決定されている可能性が示唆された。4. 胆管癌においては検討症例数も少なく予後を規定する因子とDNA score との関連は明確ではなかった。

## 審査結果の要旨

胆道癌の手術成績は癌腫の形態や、壁深達度、リンパ節転移、周囲臓器への浸潤、脈管侵襲の有無や程度、すなわち癌の進行度により著しく異なる。しかし、たとえば胆嚢癌においては、単純胆摘のみで長期生存が可能な症例、および肝葉切除を含むいかなる拡大術式によっても成績が極めて不良な症例と、あたかも運命の異なる二つの疾患の存在するごとくである。そのことより本研究では癌腫自体の有する悪性度がその予後を規定する基本となっているのではないかと考え、癌腫の悪性度の一指標とされている癌細胞核DNA pattern に注目し、それをスコアにより数量化することを試みた。DNA ヒストグラムのX軸、すなわち ploidy number における peak の位置、Y軸すなわち3c以上の核の出現頻度の両因子を加味してDNA score として定量化する試みはかってなかったことである。

教室で経験した胆道癌切除例、とくに胆嚢癌を中心にDNA score を算定し、各種の予後規定因子や生存期間との関連のもとにその妥当性・意義を検討した。また家兎胆嚢内に移植癌を用い癌腫の増殖とともにその悪性度が変化しうるものかどうかの実験的検討もし、いくつかの新知見を得ている。第1に胆嚢癌の異なる部位でのDNA score は良く一致し、再現性が認められた。第2に胆嚢癌で予後良好なグループである肉眼型で乳頭型、組織型でpapを示す癌腫は他と比較してDNA score は低値であり、予後は癌腫のもつ形態、すなわち悪性度により修飾されることが示唆された。さらに壁深達度ではm、リンパ節転移、脈管侵襲、肝浸潤陰性症例は予後が良好であり、DNA score は陽性例に比し低値であった。癌腫の悪性度はその進行度を規定する基本となっていることが示された。第3に実験的胆嚢癌では移植腫瘍の増大とともにDNA score に変化は見られず、胆嚢癌の予後はその発生時点である程度決定されている可能性が示唆された。第4に胆管癌の予後規定因子とDNA score との関係は、胆嚢癌ほど明らかではなかったが、手術の根治性も重要な予後規定因子となっており、根治性の高い術式を選択することにより良好な予後が得られている。すなわちDNA score の低い癌腫は手術により根治させやすい癌腫であり、このことが患者の予後を良好としているものと考えられた。またDNA score の低値の症例が長期間生存する傾向が見られ、DNA score は癌腫の悪性度を現わす一指標として有意義であった。

本研究は癌腫自体の悪性度により予後が著しく異なると推察される胆道癌に対して癌細胞核のDNAパターンに注目し、そのヒストグラムから定量化したDNA score と予後規定因子と検討した点において極めて独創的なものといえる。今回の知見は臨床応用の裏付けとなるものであり高く評価される。よって学位を授与するに値するものと認める。