



Title	肝外胆管癌における病理学的desmoplastic reaction分類の術後予後との関連に関する検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	吉田, 雄亮
Description	配架番号 : 2944
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16553号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95849
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIDA_Yusuke_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 吉田 雄亮

学 位 論 文 題 名

肝外胆管癌における病理学的 desmoplastic reaction 分類の術後予後との関連に関する検討

(Impact of Pathological Classification of Desmoplastic Reaction for Postoperative Prognosis in Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma)

【背景・目的】

肝外胆管癌は消化器癌の中でも悪性度の高い腫瘍として知られ、根治的外科的切除後の5年生存率は20～40%と報告されている。特に、リンパ節転移陽性例は予後不良であり、5年生存率はわずか20%程度にとどまる。近年、胆道癌においてもTS-1による術後補助療法が標準治療となったが、3年生存率は約75%であり、生存期間を6ヶ月延長したのみであり、未だ満足できる成績ではない。したがって、肝外胆管癌の予後改善には再発を抑制しうる補助療法の開発が急務であり、そのためには腫瘍進展の転移メカニズムの解明が必須である。

近年、腫瘍の進展には腫瘍細胞のみではなく、その周囲の微小環境が重要な役割を担っていると考えられている。この微小環境を構成する要素のひとつとして腫瘍周囲間質があげられ、腫瘍周囲間質が腫瘍進展に伴い変化することは間質線維反応(Desmoplastic Reaction; 以下、DRと略記)と呼ばれる。この間質変化には癌関連線維芽細胞(Cancer-associated fibroblasts; 以下、CAFsと略記)の関与が示唆されている。大腸癌においては、DRの形態学的分類が提唱され、予後予測因子として注目されている。

本研究の目的は、第1に肝外胆管癌において、DRの形態学的分類が臨床病理学的因子と関連するか、また、予後予測因子となり得るかを検証し、第2に、形態学的、免疫組織学的検討によりDRとCAFsの関連を明らかにすることである。

【方法】

検討に用いる症例は、2004年1月から2017年12月の期間に北海道大学消化器外科Ⅱで根治的切除術が施行された肝外胆管癌335例のうち、病理組織学的に検討が可能であった283例(肝門部領域胆管癌174例、遠位胆管癌109例)とした。肝外胆管癌においてDR分類が適応可能かを判断するために、観察者内研究および観察者間研究を設定した。観察者内研究では、病理診断を日常的に行う観察者1が最初の分類を行い、その3ヶ月後に全標本を再分類した。観察者間研究では、無作為に抽出した100標本について、同じく病理診断を日常的に行う観察者2名がそれぞれDR分類を行い、一致率を検討した。観察者間研究の後に、3人の観察者のコンセンサスによって、全標本のDR分類の最終判断を決定した。

DRの形態学的分類は腫瘍の代表切片を用いて評価し、myxoid changesを伴う線維性間質が高倍率視野を占めて観察された場合には“immature”、keloid-like collagenが成熟した間質と混在し、成熟した膠原線維と並行して存在する場合には“intermediate”、線維性間質が多層性に配列した線維のみで構成されている場合は“mature”と分類した。

臨床病理学的検討項目として年齢、性別、腫瘍の局在、腫瘍の分化度、深達度、脈管侵襲、神経周囲浸潤、所属リンパ節転移、tumor buddingの程度、形態学的DR分類について集計・解析した。

免疫組織化学染色による検討のために、手術検体から作製したホルマリン固定パラフィン包埋標本をもとに組織マイクロアレイ(Tissue micro array; 以下、TMAと略記)の作製を行なった。胆管癌208例でTMAを作製し、腫瘍先進部(腫瘍と正常間質の境界部)と腫瘍内部(腫瘍先進部から少なくとも100細胞以上離れた腫瘍

部)の2ヶ所から腫瘍組織を、正常対照群として同一検体の正常胆管上皮から1ヶ所の、計3ヶ所から組織採取を行なった。

加えて、作製したTMAを用いてhematoxylin and eosin(以下、HEと略記)染色標本でDRの評価と、抗 α -SMA抗体染色によるCAFsの分布との関係を検討した。

DRの分類と、上皮間葉転換の程度の形態学的表現型と考えられているtumor budding、およびCAFsの分布の関係を検討するために、腫瘍を代表する切片のHE染色標本およびTMAを用いたHE染色標本、免疫染色標本(抗 α -SMA抗体)を作製し、評価を行なった。

Tumor buddingは腫瘍先進部において個細胞性または小胞巣状の腫瘍が間質内に散らばるように浸潤する現象であり、様々な癌種において転移の危険因子や予後不良因子であると報告されている。Tumor buddingを構成する単一または5個未満の癌細胞からなる胞巣をtumor budと定義し、各症例においてtumor buddingの程度が最も高いHE染色標本を選出し、その標本上でtumor bud数が最も多く観察される領域でその個数を測定した。

【結果】

DR分類の観察者内および観察者間の検討において3人の観察者間で高い再現性と一致性が確認された。肝門部領域胆管癌174症例、遠位胆管癌109症例の両群において、DR分類はpT分類、静脈浸潤、神経周囲浸潤、局所リンパ節転移、およびtumor budding gradeと有意に関係していた。また肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌ともにDR分類は、単変量解析において生存期間の短縮と関連しており、成熟度が低いほど予後が不良であり、多変量解析において独立予後不良因子として選択された。

TMAを用いた検討においては、“immature type”と分類された症例においては筋線維芽細胞が密にびまん性に存在し、“mature type”と分類された症例においてはまばらに存在する傾向を認めた。

【考察】

肝門部領域胆管癌、遠位胆管癌の両者において、DR分類がリンパ・脈管侵襲およびリンパ節転移に強く関連していることを明らかにした。この一貫した所見は、腫瘍先進部にける腫瘍間質の形態学的変化が“mature”から“intermediate”および“immature”にかけてaggressiveな腫瘍の性質を反映していることを示唆していると考えられる。この結果から、DR分類は肝外胆管癌における悪性度評価の指標のひとつとなり得ることが示唆された。さらに、DR分類により術後生存率が層別化され、肝外胆管癌の独立した予後予測因子のひとつとなり得ることが示された。加えて、腫瘍先進部のDR分類とCAFs(α -SMA陽性)の分布パターン間に有意な関連を示していたことから、CAFsの量および分布の差異がDR分類の群間で予後に影響している可能性がある。さらに、各群の比較から、腫瘍進展を促進する因子が“immature type”の腫瘍微小環境内に存在する可能性が考えられた。これは、DRおよびCAFsが腫瘍微小環境の変容に関連し、予後に影響する仮説を支持するものであると考えられた。

【結論】

DR分類は、胆道癌の術後病理標本においてHE染色のみで評価することが可能であり、新規の形態学的予後予測因子となり得ると考えられた。今後、胆道癌DR分類に関する多施設共同・前向き研究を行い、評価手法を検証・改良していくことが望まれる。加えて、生検組織検体におけるDR分類の応用可能性に関しても検討を行う必要があると考える。また、DR分類と1種類のCAFsの分布との関連が見出せたことから、他の種類のCAFsとの分布との検討を加え、さらにDRの変化を引き起こすCAFsから産生される液性因子などの検討を行うことで、胆道癌進展の局所メカニズムがより明らかになることが期待される。