(64)

氏名(生年月日)　石塚　直樹（イシ ツカ ナオ キ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第1909号
学位授与の日付　平成11年3月19日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**進行胃癌における c-*erb*B-2, nm23 H-1/NDP Kinase, CD44 Variant Exons 8–10 発現の臨床的有用性の検討**
論文審査委員　（主査）教授　高崎　健
（副査）教授　笠島　武，伊藤　達雄

論文内容の要旨

〔目的〕

胃癌において根治手術後の再発形式は血行性転移，腹膜播種性転移，リンパ節転移が多くそれらを予知し対策を講ずる必要がある．胃癌手術後生存期間に及ぼす要因として，肉眼型，漿膜浸潤，リンパ節転移個数，リンパ節転移度などが重要とされているが，進行胃癌症例では同一の stage でも早期再発死亡例と長期生存例が存在する．そこで進行胃癌切除例において転移に関連する c-*erb*B-2, nm23, CD44v8–v10 に着目しこれらの臨床的意義を検討した．

〔対象および方法〕

対象は1988年に当科において，原発進行胃癌で胃切除術または胃全摘術を施行した107例を対象とした．分化型47例，未分化型60例であった．

方法は原発巣パラフィン包埋標本を c-*erb*B-2（CB 11），nm23 H-1（clone 37.6），CD44v8–v10（441 v）の各モノクローナル抗体を一次抗体として LSAB 法で免疫染色を行った．染色陽性の判定基準は，c-*erb*B-2 は正常組織での発現が認められないことから癌組織の10%以上が染色される場合を陽性とした．nm23 は正常組織でも発現し癌組織における特異性が低いことから50%以上を陽性とした．CD44v8–v10 は同一抗体を用いた他研究と同様に25%以上染色された症例を陽性とした．

〔結果〕

胃癌組織において，c-*erb*B-2, CD44v8–v10 は細胞膜が，nm23 は細胞膜・細胞質が褐色に染色され，進行胃癌107例における c-*erb*B-2, nm23, CD44v8–v10 の各陽性率は，38.3, 67.2, 60.7% であった．各発現陽性率と総合的進行程度，および総合的根治度の評価との関連はなかった．c-*erb*B-2 陽性率は未分化型癌に比べ分化型癌で有意に高く，また漿膜浸潤，静脈浸潤症例で有意に高かった．nm23 陽性率は未分化型癌に比べ分化型癌で有意に高く，またリンパ管侵襲症例で有意に高かった．CD44v8–v10 陽性率はリンパ管侵襲症例で有意に高かった．根治度 A, B 症例70例のうち c-*erb*B-2 陽性群（5年生存率44%）は陰性群（同62%）に比べ有意に生存率が低かった（p=0.0478）．再発形式では，c-*erb*B-2, nm23, CD44v8–v10 の各発現との間に関連はなかった．

〔考察〕

c-*erb*B-2 は分化型胃癌で高率に発現が認められ，漿膜浸潤や静脈侵襲をきたすもので高率に発現することが示された．nm23 および CD44v8–v10 と転移とは関連しているとの報告があるが，本研究では認められなかった．その原因として，使用した抗体の特異性や抗体陽性の判定に問題があるのではないかと考えられた．術後生存率の比較では，c-*erb*B-2 陽性例は陰性例より有意に術後生存率が低く，予後因子となりうる可能性が示唆された．根治度 A, B 症例の再発形式を調べたところ，c-*erb*B-2, nm23, CD44v8–v10 の各発現と再発形式との間には関連が認められなかった．

〔結論〕

c-*erb*B-2 の発現は，胃癌転移形式との間に関連が認められなかった．しかし，分化型癌，漿膜浸潤，静脈侵襲症例で有意に高率に認められたことから主病巣で

の腫瘍の増殖・進展を示す一つの要因と考えられた．また，c-*erb*B-2の発現と再発形式との間にも関連は認められなかったが，c-*erb*B-2陽性例は陰性例に比べ有意な生存率低下を示したことから，胃癌予後因子となる可能性が示唆された．

論 文 審 査 の 要 旨

胃癌の術後予後を決定する因子に関しては主として，病理学的な所見による検討が行われているが，必ずしも適格ではない事例が多く認められてきている．このような状況下で石塚君は臨床症例について切除標本の癌細胞について癌遺伝子についての検討を行ったものである．個々には病理組織所見との相関を認める部分もあるが，予後と直接的に関連する因子としてはc-*erb*B-2のみであった．

しかしながら今回の検討での予後は，所見に合わせた根治的手術が行われている症例である点に多少問題がある．

今後更なる研究を進める予定とのことである．

主論文公表誌

進行胃癌におけるc-*erb*B-2, nm23 H-1/NDP kinase, CD44 Variant Exons 8–10発現の臨床的有用性の検討

東京女子医科大学雑誌　第68巻　第9号　718–724頁（平成10年9月25日発行）石塚直樹，中村　努，喜多村陽一，小熊英俊，鈴木博孝，高崎　健

副論文公表誌

1) 十二指腸乳頭部癌症例に対し膵頭部温存十二指腸乳頭部切除を施行した1例．日臨外医会誌　55(4)：643–647（1994）石塚直樹，高崎　健，次田正，山本雅一，大坪毅人，中上哲雄，小林秀規，浜谷弘康，羽生富士夫
2) 自動吻合器を用いたBillroth I法再建術．臨外　49(10)：1267–1272（1994）鈴木博孝，笹川　剛，喜多村陽一，小熊英俊，石塚直樹，遠藤昭彦
3) 術後生存率，QOLよりみた胃癌拡大郭清の効果．日消外会誌　28(4)：927–931(1995)喜多村陽一，鈴木博孝，笹川　剛，小熊英俊，遠藤昭彦，石塚直樹
4) 膵頭部主膵管の限局性嚢状拡張を呈した粘液産生膵病変の1例．胆と膵　14(10)：1305–1311(1993)片桐　聡，今泉俊秀，中迫利明，鈴木　衛，原田信比古，羽鳥　隆，新井俊男，広瀬哲也，石塚直樹，上野恵子，土岐文武，神津忠彦，渡辺英伸，羽生富士夫