

|          |  |         |             |
|----------|--|---------|-------------|
| 氏名(生年月日) | ヒロ<br>廣  | サワ<br>澤 | トモイチ<br>知一郎 |
| 本籍       |  |         |             |
| 学位の種類    | 博士(医学)   |         |             |
| 学位授与の番号  | 乙第2177号  |         |             |
| 学位授与の日付  | 平成14年11月15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   | ヒト大腸癌進展度と Epidermal Growth Factor (EGF) 発現の臨床的意義 |         |             |
| 論文審査委員   | (主査) 教授 亀岡 信悟<br>(副査) 教授 小林 楨雄, 宮崎 俊一            |         |             |

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

Epidermal growth factor (EGF) は EGF receptor (EGFR) を介して癌の発生や増殖に関与するといわれている。今回、血清 EGF が大腸癌進展度評価の指標となり得るか、その臨床的意義を検討した。

#### 〔対象および方法〕

血清学的検討：大腸癌症例 82 例 (Dukes A : 23 例, B : 19 例, C : 33 例, D : 7 例) を対象とし、対照群は良性疾患 34 例とした。大腸癌症例の術前血清中の EGF を ELISA 法で測定し、臨床病理学的所見と比較した。

免疫組織学的検討：血清 EGF 値を測定した大腸癌 82 例中 56 例を対象にパラフィン包埋切片から EGF 染色を行い、EGF 陽性細胞の発現頻度から、(-) : 0, (+) : 1, (2+) : 2, (3+) : 3 の 4 段階に分けスコア化し、臨床病理学的所見と比較した。さらに血清学的、組織学的 EGF 発現の関係、予後を検討した。

#### 〔結果〕

血清学的検討：大腸癌症例の EGF 値は  $427.4 \pm 228.1$  pg/ml で、対照の  $214.0 \pm 106.1$  pg/ml に比較し高値を示した ( $p < 0.0001$ )。また病理組織分類では低分化になるほど高値を示し、組織学的病期分類では stage 0, I 群と II, IIIa, IIIb, IV 群, Dukes 分類では Dukes A, B 群と C, D 群, 深達度では m, sm 群と ss (a1), se (a2), si (ai) 群, リンパ節転移では n0 と 1, 2, 3, 4 群, 肝転移では H0 と 1, 2, 3 群, リンパ管侵襲では ly0 と 1, 2, 3 群, 脈管侵襲では v0 と 1, 2, 3 群の間で各々有意差を認めた。腹膜転移は P 2 が  $1010.0$  pg/ml と高値を示した。

免疫組織学的検討：(-) 症例は認めず, (+) は 34 例, (2+) は 10 例, (3+) は 12 例であり, (-) (+) を陰性, (2+) (3+) を陽性とする, 陽性症例は 22 例 (39.5%) であった。また病理組織分類では高, 中分化型と低分化型, 組織学的病期では, stage 0, I 群と II, IIIa, IIIb, IV 群, Dukes 分類では Dukes A, B 群と C, D 群, リンパ節転移では n0 と 1, 2, 3 群, 肝転移では H0 と 1, 2, 3 群で有意差を認めた。

血清学的発現と組織学的発現との関係：EGF 染色陽性症例の血清 EGF 値は陰性症例に比べ高値を示した ( $p = 0.0030$ )。また対照群の mean + SD に相当する血清値 300 pg/ml を cut off 値とすると, 血清値 300 pg/ml 以上の症例の陽性率は 300 pg/ml 未満の陽性率よりも高かった ( $p < 0.0001$ )。

予後との関連：血清値 300 pg/ml 以上の群は 300 pg/ml 未満の群より ( $p = 0.0497$ )、免疫染色陽性群は陰性群より ( $p = 0.0072$ )、予後不良であった。

#### 〔考察〕

大腸癌術前血清 EGF 値は対照群と比べ有意に高値であり、また癌の進行とともに高値を示した。さらに免疫組織染色においても陽性症例は進展度が強い傾向を認め、陽性症例は血清値 300 pg/ml 以上に多い傾向にあった。また血清値 300 pg/ml 以上の症例は、300 pg/ml 未満の症例より、免疫染色陽性群は陰性群より、有意に予後が悪かった。このことよりヒト大腸癌における EGF の発現、発現量は腫瘍の進展度、予後を反映していると考えられ、EGF の細胞増殖進展作用が癌化に重要な役割をしていることが示唆された。

〔結論〕 大腸癌症例の血清 EGF 値を測定することにより、その進展度評価を予測することが可能であると思われる。

## 論文審査の要旨

本論文は血清 epidermal growth factor (EGF) が大腸癌進展度評価の指標となりうるか、その臨床的意義について検証した論文である。

大腸癌症例 82 例を対象に、良性疾患症例 34 例をコントロール群として血清 EGF を ELISA 法で測定し、さらに大腸癌 56 例については免疫組織学的にも検討した。その結果、大腸癌症例の血清 EGF 値は  $427.4 \pm 228.1$  pg/ml でコントロール群の  $214.0 \pm 106.1$  pg/ml に比し高値を示した ( $p < 0.0001$ )。血清 EGF 値と病理組織学所見との比較では、病期分類別、深達度別、リンパ節転移の有無、肝転移の有無、脈管侵襲の有無で統計的に有意差が示された。免疫染色と病理組織学所見との比較でも同様な結果を得た。血清 EGF の血清学的発現と免疫組織学的発現の対比では、血清値 300pg/ml 以上の症例の免疫組織学的発現陽性率は 53.8% で、300pg/ml 未満の陽性率 6.6% より高率であった ( $p < 0.0001$ )。また血清値 300pg/ml 以上の群は 300pg/ml 未満の群より ( $p = 0.0497$ )、免疫染色陽性群は陰性群より ( $p = 0.0072$ ) 予後不良であった。

以上、大腸癌症例の血清 EGF 値の測定により、その進展度評価の予測は可能であることが示され、臨床的に極めて価値ある論文である。

### 主論文公表誌

ヒト大腸癌進展度と Epidermal Growth Factor (EGF) 発現の臨床的意義

日本大腸肛門病学会雑誌 第 55 巻 第 8 号  
402-412 頁 (2002 年 8 月発行) 廣澤知一郎, 齋藤 登, 亀岡信悟, 小林槇雄