

論文内容の要旨

論文提出者氏名 笹川 寿美

論文題目

Ki-67 labeling index as an independent prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma

論文内容の要旨

近年の手術手技や周手術期管理の進歩により、食道扁平上皮癌の手術成績は著しく改善しつつあるものの、進行癌においては未だ術後再発をきたす症例も多く存在するのが現状である。食道扁平上皮癌患者の予後を予測する上で、摘出標本における腫瘍細胞の増殖活性を把握することは極めて重要と考えられる。Ki-67 標識率は、種々の腫瘍細胞増殖活性を反映する指標として、臨床病理において広く用いられている。しかしながら、食道扁平上皮癌においては、その臨床病理学的意義・予後との関連について一定のコンセンサスが得られていないのが現状である。そこで本研究では、食道扁平上皮癌における Ki-67 標識率の至適カットオフ値を設定し、臨床病理学的因子との関係・予後因子としての意義を検証することを目的とした。

まず当院において 1998 年から 2007 年までに根治切除が施行された術前未治療の食道扁平上皮癌症例 49 例の切除標本を avidin-biotin-peroxidase 法を用いて Ki-67 免疫組織化学を行ったところ、正常食道粘膜上皮においては、基底細胞層にのみ Ki-67 の発現が認められた。腫瘍組織内の Ki-67 の発現を検討したところ、Ki-67 標識率は腫瘍間で大きく異なることが明らかとなった (5.3%~55.9%、中央値: 30.0%、平均±SD: 30.3±11.8%)。次に Ki-67 標識率と様々な臨床病理学的因子との関係について解析したところ、pN 因子において、Ki-67 標識率の平均値は pN0 症例で 27.4%、pN3 症例で 40.3%と、pN 因子の進行に伴い増加する傾向にあった。また組織学的分化度に関して検討したところ、高分化型扁平上皮癌で 28.1%、低分化型扁平上皮癌で 31.6%と分化度の低下に伴い Ki-67 標識率が増加する傾向を認めた。また、Ki-67 標識率と他の臨床病理学的因子 (年齢、性別、pT 因子、pStage、リンパ管浸潤、静脈浸潤) との間に有意な相関は認められなかった。

次に食道扁平上皮癌症例の Ki-67 標識率と予後との関係について症例を Ki-67 標識率 20%未満 (n=7)、20%以上 40%未満 (n=33)、40%以上 (n=9) の 3 群に分け 5 年累積生存率を比較したところ、各々 85.7%、72.7%、44.4%であり、Ki-67 標識率の増加に伴い予後が不良となる傾向を認めた。続いて食道扁平上皮癌症例の予後予測における Ki-67 標識率の至適カットオフ値を設定するため、様々なカットオフ値ごとの 5 年累積生存率を比較検討したところ、35%で症例を 2 群化した際に有意差を認めた (Ki-67 標識率 35%未満: 82.9%、35%以上: 35.7%)。この結果から、Ki-67 標識率 35%を予後予測における至適カットオフ値に設定し、更なる検討を進めた。食道扁平上皮癌症例を Ki-67 標識率 35%未満

(n=35) と 35%以上 (n=14) の 2 群に分け臨床病理学的因子について比較したところ、Ki-67 標識率 35%以上の症例における pN1-3 (pN 陽性) の割合は 85.7%であり、Ki-67 標識率 35%未満の症例 (48.6%) に比して有意に高値であった。Ki-67 標識率 (カットオフ値 35%) と他の臨床病理学的因子 (年齢、性別、pT 因子、pStage、組織学的分化度、リンパ管浸潤、静脈浸潤) との間に有意な相関はみられなかった。次に、年齢、性別、pT 因子、pN 因子、pStage、組織学的分化度、リンパ管浸潤、静脈浸潤、Ki-67 標識率 (カットオフ値 35%) の 9 因子を用いて予後解析を行った。単変量解析では、pT 因子、pN 因子、リンパ管浸潤、Ki-67 標識率が有意な予後因子であることが明らかとなった ($p=0.036, 0.010, 0.017, 0.001$)。多変量解析では、pT 因子、pN 因子、Ki-67 標識率が独立した予後因子として抽出された ($p=0.032, 0.046, 0.018$)。これらの結果より、Ki-67 標識率が食道扁平上皮癌症例における有力な独立予後因子となることが明らかとなった。

Ki-67 抗原は、Go 期を除く細胞周期のすべての段階で発現することが知られている。Gerdes らが 1983 年に、Ki-67 抗原と反応するモノクローナル抗体を開発して以降、Ki-67 抗体は増殖活性を示す細胞を識別する有効な手段として、臨床病理においても広く応用されている。本研究では、転移リンパ節個数を反映する pN 因子の進行に伴い、Ki-67 標識率が増加する傾向があることが明らかになった。さらに pN 陽性症例の割合は、Ki-67 標識率 35%未満の症例より 35%以上の症例で有意に高値であった。食道扁平上皮癌における Ki-67 標識率と臨床病理学的因子との関係について、腫瘍径・pT 因子・リンパ管浸潤等の相関に言及した先行報告が存在するが、未だ一定の見解は得られていない。Ki-67 標識率と pN 因子との相関を示した今回の我々の結果は、Ki-67 発現がリンパ節転移を含む食道扁平上皮癌の進展に関連しており、術後の治療方針を選択するための有用な指標となりえることを示唆している。Ki-67 標識率の食道扁平上皮癌における予後因子としての意義については、未だ議論が多いが、我々は、食道扁平上皮癌症例の 5 年累積生存率が、Ki-67 標識率が増加するにつれ減少することを示した。加えて、35%をカットオフ値とした際、Ki-67 標識率が食道扁平上皮癌の最も有力な独立予後因子となることを示した。食道扁平上皮癌に関する先行報告において用いられたカットオフ値を検討すると、30~40%に分布しており、今回の我々の設定値と近似していることがわかる。Ki-67 標識率の予後因子としての意義を明確に結論づけるためには、より大規模な前向き試験が必要であるが、予後因子としての至適カットオフ値を示した点、リンパ節転移との相関を明らかにした点において、本研究の意義は大きいと考える。

本研究により Ki-67 標識率はリンパ節転移と相関すること、至適なカットオフ値を設定することにより食道扁平上皮癌の独立予後因子となることが明らかとなり、術後患者の予後予測・補助療法選択においても、今後有効な指標となりうるものと期待される。