

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460463

研究課題名(和文)胃粘膜下層浸潤癌に対する内視鏡治療後の病理組織学的判定方法の確立に関する研究

研究課題名(英文) Study on standardization of histopathological diagnostic criteria for submucosal invasive gastric carcinoma

研究代表者

石田 和之 (ISHIDA, KAZUYUKI)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40444004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：早期胃癌に対して行われた内視鏡治療後の追加手術の適応は治療後の病理組織診断によって決定されるが、特に粘膜下層(SM)浸潤癌の病理組織学的判定を標準化・均てん化することは喫緊の課題となっている。本研究で得られた成果として胃SM浸潤癌では1) 粘膜筋板の形状が構造保持型、不連続・構造不明瞭型、完全断裂型の3つに分類することが可能であった。2) 粘膜筋板の形状により肉眼型、浸潤距離、SM浸潤部主組織型、粘液形質、脈管侵襲、リンパ節転移の有無について臨床病理学的特徴が明らかとなった。3) 組織標本をバーチャルスライド化した場合でも組織学的判定は光学顕微鏡下での観察と同等であった。

研究成果の概要(英文)：Adaptation of the additional operation after the endoscopic treatment for the early gastric cancer was determined by histopathological diagnosis. Standardization of histopathological diagnostic criteria for submucosal invasive gastric carcinoma have been particularly important problem. In this study, the following results were revealed. 1) The morphological changes of the muscularis mucosae were histologically divided into complete maintenance type, discontinuous and ill-defined structure type and complete destruction type. 2) The morphological types of muscularis mucosae were related to clinicopathologic characteristics such as macroscopic feature, submucosal invasion depth, main histologic type of submucosal invasion area, mucin phenotype, lymphovascular invasion and lymph node metastasis. 3) The use of whole-slide imaging in histologic evaluation was possible like a conventional light microscopy and was useful for standardization of histopathologic diagnostic criteria.

研究分野：医歯薬学

キーワード：胃粘膜下層浸潤癌 病理組織診断 粘膜筋板 浸潤距離 標準化 バーチャルスライド

1. 研究開始当初の背景

早期胃癌に対する内視鏡治療は QOL の維持だけでなく医療経済面からもその貢献は計り知れない。内視鏡治療の原則はリンパ節転移の可能性が極めて低いことであり、これは治療後の病理組織診断によって推測され、追加手術の有無が決定される。特に粘膜下組織へ浸潤した場合は病理組織学的判定が重要であるが、病理医間、施設間によってその方法が異なるのが現状であり、内視鏡治療の適応を考える上で組織型分類の考え方、癌浸潤距離の測定方法、脈管侵襲の評価法について標準化・均てん化することが喫緊の課題となっている。特に第 14 版胃癌取り扱い規約では、粘膜下層 (SM) 浸潤癌の浸潤距離の測定には粘膜筋板下縁からの実測値が必要となるが、粘膜筋板が不明瞭の定義が明確ではなく、かつ不明瞭な場合の仮想線の引き方に関する基準がないことが問題となっている。

2. 研究の目的

(1) 胃 SM 浸潤癌について内視鏡治療後の追加外科手術適応を決定するための病理組織学的判定方法を確立する。

(2) バーチャルスライドを使用し病理組織学的判定方法の均てん化を行う。

3. 研究の方法

(1) 胃 SM 浸潤癌の手術症例を対象とする。
(2) 最も深く浸潤している部位の HE 染色ならびに免疫染色 (Desmin 染色) を用い粘膜筋板の形状を評価し分類する。

(3) 粘膜筋板の形状の違いが臨床病理学的にどのような特徴を生じるのかを検討する。MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10 などの粘液形質マーカー, D2-40, CD34 などの脈管のマーカーの免疫組織化学を併用する。

(4) 評価に用いた HE 染色標本, 免疫染色標本を全てバーチャルスライド化し, 光学顕微鏡下における評価との整合性を検討する。

(5) バーチャルスライド上で形態計測ソフトを用い浸潤距離測定方法について検討する。

(6) 粘膜筋板の判定方法, 浸潤距離の測定方法についてアルゴリズムを作成する。

4. 研究成果

(1) 胃 SM 浸潤癌は粘膜筋板の形状を構造保持型, 不連続・構造不明瞭型, 完全断裂型の 3 つに分類が可能であった。

(2) 粘膜筋板の形状により臨床病理学的な特徴が見出された。

肉眼型: 構造保持型は陥凹型が多く腫瘍径が大きい。完全断裂型は混合型が多い。

浸潤距離: 不連続・構造不明瞭型と完全断裂型で有意に大きい。

SM 浸潤部主組織型: 完全断裂型は高分化型管状腺癌が少なく, 組織混在率が高い。

粘液形質: 完全断裂型で腸型の粘液形質を有する傾向が認められ, 有意に胃型が少

ない。

脈管侵襲: 脈管侵襲は完全断裂型に有意に多い。

完全断裂型はリンパ節転移が多い。

(3) 組織標本をバーチャルスライド化した場合でも粘膜筋板の形状の判定, 浸潤距離の測定は光学顕微鏡下での観察と同等の結果が得られた。

(4) 全ての組織データをバーチャルスライド化することでインターネットを介し他施設と判定基準を検討する基盤が整った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 28 件)

杉本 亮, 上杉憲幸, 荒川典之 (以下 7 名, 6 番目): 慢性胃炎を見直す。分離腺管を用いた腸上皮化生, 非腸上皮化生および胃癌の分子病理学的解析。胃と腸。2016;51(1): 95-104。査読無。

Ishida K, Sasano H, Moriya T (以下 11 名)。Immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes in ovarian-type stroma of pancreatic mucinous cystic neoplasms: Comparative study of subepithelial stromal cells in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pathol Int* 2016;66(5):281-7。査読有。

Umamura A, Suto T, Sasaki A (以下 5 名, 8 番目)。Pure laparoscopic left hemihepatectomy for hepatic peribiliary cysts with biliary intraepithelial neoplasia. *Case Rep Surg* 2016; in press. doi: 10.1155/2016/7236427。査読有。

Suzuki Y, Ishida K, Takahashi H (以下 5 名)。Primary Biliary Cirrhosis Associated with Graves' Disease in a Male Patient. *Clin J Gastroenterol* 2016;9(2):99-103。査読有。

Asakura K, Yanai S, Nakamura S (以下 8 名, 6 番目)。Endoscopic Findings of Small-Bowel Lesions in Familial Amyloid Polyneuropathy: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e2896。査読有。

Matsuda Y, Miura K, Yamane J (以下 11 名, 6 番目)。SERPIN11 regulates the epithelial-mesenchymal transition in an orthotopic implantation model of colorectal cancer. *Cancer Sci* 2016;107(5):617-28。査読有。

Saito H, Yamashita M, Ogasawara M (以下 8 名, 9 番目)。Chaperone protein l-isoaspartate (d-aspartyl) O-methyltransferase as a novel predictor of poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2016;50:1-10。査読有。

Sugimoto R, Sugai T, Habano W (以下 8

名, 8 番目). Clinicopathological and molecular alterations in early gastric cancers with the microsatellite instability-high phenotype. *Int J Cancer* 2016;138(7):1689-97. 査読有.

川崎 啓祐, 蔵原 晃一, 大城 由美 (以下 9 名, 7 番目). inverted SSA/P の臨床病理学的特徴. *胃と腸*. 2015;50:1688-95. 査読無.

杉本 亮, 上杉憲幸, 萱井 有: 専門医のためのアトラス 早期胃癌における肉眼所見と組織所見の関連性 胃癌 perspective. 2015;8(1):28-34. 査読無.

Kawasaki K, Kurahara K, Yanai S (以下 8 名, 7 番目). Significance of a white opaque substance under magnifying narrow-band imaging colonoscopy for the diagnosis of colorectal epithelial neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2015;82(6):1097-104. 査読有.

Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M (以下 6 名, 8 番目). Alpha-fetoprotein: A biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure. *Hepatol Res* 2015;45(10):12-20. 査読有.

Ishida K, Uesugi N, Hasegawa Y (以下 7 名). Proposal for novel histological findings of colorectal liver metastases with preoperative chemotherapy. *Pathol Int* 2015;65(7):367-73. 査読有.

Suga Y, Sugai T, Uesugi N (以下 6 名, 7 番目). Molecular analysis of isolated tumor glands from endometrial endometrioid adenocarcinomas. *Pathol Int* 2015;65(5):240-9. 査読有.

Komatsu H, Egawa S, Motoi F (以下 6 名, 8 番目). Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors. *Surg Today* 2015;45(3):297-304. 査読有.

Kawasaki K, Eizuka M, Murata O (以下 4 名, 4 番目). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis involving the small intestine: radiographic and endoscopic findings. *Endoscopy* 2015;47:492-4. 査読有.

川崎 啓祐, 蔵原 晃一, 大城 由美 (以下 9 名, 7 番目). inverted SSA/P の臨床病理学的特徴. *胃と腸*. 2015;50(13):1688-95. 査読無.

梁井 俊一, 中村 昌太郎, 石田 和之 (以下 4 名). T 細胞リンパ腫の診断と治療. *消化器内視鏡*. 2015;27(5):852-6. 査読無.

川崎 啓祐, 蔵原 晃一, 大城 由美 (以下 8 名, 7 番目). 早期大腸癌の深達度診断 X 線造影検査の有用性. *胃と腸*. 2015;50(5):653-62. 査読無.

Kanno A, Masamune A, Hamada S (以下 10

名, 11 番目). Sudden disappearance of the blood flow in a case of pancreatic acinar cell carcinoma. *Intern Med* 2014;53(22):2589-93. 査読有.

②Unno J, Kanno A, Masamune A (以下 9 名, 6 番目). The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(11):1367-74. 査読有.

②遠藤 昌樹, 小坂 崇, 鳥谷 洋右 (以下 12 名, 11 番目). 胃癌 ESD 適応外病変の経過と予後. *胃と腸*. 2014;49(11):1583-91. 査読無.

③上杉 憲幸, 川崎 啓祐, 梁井 俊一 (以下 8 名, 8 番目). 大腸 LST の肉眼垂型分類に基づいた臨床病理学および分子病理学的検討. *胃と腸*. 2014;49(12):1732-47. 査読無.

④Okamoto H, Fujishima F, Ishida K (以下 6 名). Intraductal papillary mucinous neoplasm originating from a jejunal heterotopic pancreas: report of a case. *Surg Today* 2014;44(2):349-53. 査読有.

⑤Toshima M, Miura K, Ishida K (以下 12 名). Young-onset peri-anorectal leiomyomatosis: report of a case. *Surg Today* 2013;43(3):329-34. 査読有.

⑥Eba S, Hoshikawa Y, Moriguchi T (以下 9 名, 6 番目). The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activator oltipraz attenuates chronic hypoxia-induced cardiopulmonary alterations in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49(2):324-33. 査読有.

⑦Motoi F, Ishida K, Fujishima F (以下 11 名). Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3794-801. 査読有.

⑧Tsukamoto N, Egawa S, Akada M (以下 18 名, 13 番目). The expression of S100A4 in human pancreatic cancer is associated with invasion. *Pancreas* 2013;42(6):1027-33. 査読有.

〔学会発表〕(計 43 件)

無江 良晴. 大腸腫瘍における細胞増殖に関する免疫組織化学的検討. 第 32 回岩手県臨床細胞学会総会・集団会. 2016 年 1 月 23 日. 盛岡.

永塚 真. 大腸鋸歯状病変における臨床病理, 分子発現解析. 第 12 回日本消化管学会総会学術集会. 2016 年 2 月 26-27 日. 東京.
佐藤 綾香. 直腸病変の 1 例. 第 82 回日本

病理学会東北支部学術集会．2016年2月20-21日．仙台．

杉本 亮 .MSI 陽性早期胃癌におけるミスマッチ修復遺伝子産物及び ARID1A の発現解析．第 88 回日本胃癌学会総会 2016 年 3 月 17-19 日．別府．

菅井 有．分化型胃粘膜内癌における allelic imbalance 及び MSI に基づいた層別化解析．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30-5 月 2 日．名古屋．

石田 和之．大腸癌肝転移巣における組織臓と PET-CT との比較．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30-5 月 2 日．名古屋．

石田 和之．Graft-versus-host disease (GVHD)/Intestinal type transplant associated microangiopathy (i-TAM)．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30-5 月 2 日．名古屋．

上杉 憲幸．大腸癌研究会 プロジェクト委員会：大腸腫瘍内視鏡切除後の断端陽性判定基準標準化の検討 -大腸癌研究会プロジェクト研究より-．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30-5 月 2 日．名古屋．

無江 良晴．消化管原発神経内分泌腫瘍における系統発生別の臨床病理学的比較解析．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日．名古屋．

杉本 亮 .MSI 陽性早期胃癌におけるミスマッチ修復遺伝子産物及び ARID1A の発現解析．第 104 回日本病理学会総会 2015 年 4 月 30-5 月 2 日．名古屋．

永塚 真．大腸癌における allelic imbalance 値による層別化解析．第 104 回日本病理学会総会 2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日．名古屋．

荒川 典之．貴重な分子解析ができた胃癌症例の 1 例 第 104 回日本病理学会総会 2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日．名古屋．

野坂 大喜 .ヒト大腸癌における HER family 発現の臨床病理学的解析．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日．名古屋．

山田 範幸．大腸癌における腫瘍胞巣の芽出像と S100A4 ,MMP7 及び Laminin-5 ,Gamma-2 Chain の発現の予後解析．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日．名古屋．

高橋 弥生 .Allelic Imbalance による層別化解析を用いた大腸癌の分子解析．第 104 回日本病理学会総会．2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日．名古屋．

菅井 有．大腸鋸歯状病変の病理診断と分子異常 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会．2015 年 5 月 29 日-31 日．名古屋．

梁井 俊一．腸管ペーチェット病および単純性潰瘍の小腸内視鏡所見の検討．第 89 回日本消化器内視鏡学会総会．2015 年 5 月 29 日-31 日．名古屋．

小坂 崇．残胃早期癌に対する ESD の治療成績と問題点 89 回日本消化器内視鏡学会総

会．2015 年 5 月 29 日-31 日．名古屋．

石田 和之 (シンポジウム) . Intestinal failure-associated liver disease (IFALD) の病理像 -小腸不全，小腸移植症例の検討- ．日本外科代謝栄養学会第 52 回学術集会 2015 年 7 月 2 日-3 日．東京．

永塚 真 . Sessile serrated adenoma/polyp, SSA/P 癌化例，MSI 陽性大腸癌における分子発現解析．第 83 回大腸癌研究会．2015 年 7 月 3 日．久留米．

②石田 和之．臍帯血幹細胞移植後に消化管生検を行った 1 例．第 81 回日本病理学会東北支部総会学術集会 2015 年 7 月 4 日-5 日．弘前．

②石田 和之．大腸癌肝転移巣における組織評価と PET-CT の比較検討．第 51 回日本肝癌研究会．2015 年 7 月 23 日-24 日．神戸．

③菅井 有 (基調講演) : 子宮内膜腺癌と大腸癌における分子レベルの特徴．第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会．2015 年 8 月 7 ~9 日．盛岡．

④石田 和之 (講演) . 臍腫瘍の病理診断 - EVS-FNA がもたらしたもの- ．第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会．2015 年 10 月 2 日-4 日．盛岡．

⑤菅井 有 (講師) . 第 13 回信濃川・浜名湖国際病理セミナー．2015 年 10 月 3 日-4 日．長岡．

⑥菅井 有 (教育シンポジウム) . 大腸癌の分子異常と病理診断．第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 29 日~31 日．京都．

⑦菅井 有 (教育講演) . 小腸疾患の分子病理診断 ．第 53 回小腸研究会 ．11 月 7 日 ．盛岡 ．

⑧永塚 真 . Allelic imbalance ratio 及び MSI を用いた大腸癌における層別化解析 ．第 26 回日本消化器癌発生学会総会 ．2015 年 11 月 19-20 日 ．米子 ．

⑨杉本 亮 . MSI 陽性早期胃癌におけるミスマッチ修復遺伝子産物及び ARADIA の発現解析 ．第 26 回日本消化器癌発生学会総会 ．2015 年 11 月 19-20 日 ．米子 ．

⑩高橋 弥生 (シンポジウム) . 発生部位に基づいた MSS (Microsatellite stable) 型癌の臨床病理学的及び分子病理学的特徴の解析 ．第 26 回日本消化器癌発生学会総会 ．2015 年 11 月 19 日-20 日 ．米子 ．

⑪上杉 憲幸 ．分化型微小胃癌の臨床病理学的および分子病理学的検討 ．第 103 回日本病理学会総会 ．2014 年 4 月 24 日-26 日 ．広島 ．

⑫杉本 亮 ．早期胃癌における MSI 陽性胃癌の臨床病理学的、分子病理学的解析 ．第 103 回日本病理学会総会 ．2014 年 4 月 24 日-26 日 ．広島 ．

⑬小坂 崇 ．粘膜筋板の形状に基づいた胃粘膜下浸潤癌 (pSM 癌) の臨床病理学的検討 ．第 103 回日本病理学会総会 ．2014 年 4 月 24 日-26 日 ．広島 ．

⑭石田 和之 ．当院における肝移植後生検診断の現状および C 型肝炎再発の特徴 ．第 103 回日本病理学会総会 ．2014 年 4 月 24 日

-26日・広島。

③⑤石田 和之 .胆管癌における粘液形質分類の検討 .第 103 回日本病理学会総会 .2014 年 4 月 24 日-26 日 .広島 .

③⑥山田 範幸 .大腸癌における簇出の Grade 分類と pro-tumor factor, anti-tumor factor および EMT 関連蛋白発現の解析 .第 103 回日本病理学会総会 .2014 年 4 月 24 日-26 日 .広島 .

③⑦高橋 弥生 .上行結腸原発扁平上皮癌の 1 例 .第 103 回日本病理学会総会 .2014 年 4 月 24 日-26 日 .広島 .

③⑧杉本 亮 .腺管分離法を用いた胃癌における癌腺管と腸上皮化生腺管の分子病理学的解析 .第 102 回日本病理学会総会 .2013 年 6 月 6 日-8 日 .札幌 .

③⑨上杉 憲幸 .胃乳頭状腺癌の MSI 型及び MSS 型に基づいた分子病理学的解析 .第 102 回日本病理学会総会 .2013 年 6 月 6 日-8 日 .札幌 .

④⑩織笠 俊輔 .腫瘍グレードに基づいた分化型早期胃癌の分子病理学的解析 .第 102 回日本病理学会総会 .2013 年 6 月 6 日-8 日 .札幌 .

④⑪石田 和之 .大腸癌肝転移に対する術前化学療法の病理学的評価の検討 .第 102 回日本病理学会総会 .2013 年 6 月 6 日-8 日 .札幌 .

④⑫無江 良晴 .自動画像解析ソフトを用いた大腸管状腺腫における細胞増殖関連マーカーの検討 .第 102 回日本病理学会総会 .2013 年 6 月 6 日-8 日 .札幌 .

④⑬佐藤 綾香 .胃粘膜下層浸潤癌 (SM 癌) の浸潤距離測定方法の検討 .第 102 回日本病理学会総会 .2013 年 6 月 6 日-8 日 .札幌 .

〔図書〕(計 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 .研究組織

(1)研究代表者

石田 和之 (ISHIDA KAZUYUKI)

岩手医科大学医学部 病理診断学講座
特任准教授

研究者番号 : 40444004

(2)研究分担者

菅井 有 (SUGAI TAMOTSU)

岩手医科大学医学部 病理診断学講座
教授

研究者番号 : 20187628

(3)連携研究者 なし