

審査の結果の要旨

氏名 篠崎 大

本研究は大腸癌の好発癌状態の1つである潰瘍性大腸炎において、その新たなリスクを明らかにすることを目的として、臨床的および病理学的なパラメータを用いて検討したもので以下の結果を得ている。

1. 従来からリスクが高いとされている全大腸炎型の長期経過例（7年以上）において病歴を詳細に検討すると、

(1) 単因子分析では炎症の活動性を示す次の4因子、すなわち3ヶ月以上の炎症のあった年数 ( $p=0.0004$ )、難治性 ( $p=0.021$ )、下血期間 ( $p=0.022$ )、下痢期間 ( $p=0.0051$ ) で有意差が認められた。

(2) 多変量解析では下痢期間 ( $p<0.001$ )と発症年齢 ( $p=0.003$ ) の2因子が有意であった。また、それぞれの hazard ratio は 1.015/月、1.081/年であった。

(3) 下痢の期間が 50 カ月を越える症例で腫瘍群であったのは 90%、難治例では 71%であった。下血期間が 75 カ月を越えると 50%の症例で癌・dysplasia が認められ、年3ヶ月以上の炎症期間が5年以上の症例では 48%であった。これら4因子のうち1つ以上が陽性の症例では 50%に腫瘍が認められ、腫瘍群 16 例中 13 例 (81%) がこれに該当していた。

2. 潰瘍性大腸炎サーベイランスにより得られた生検標本を用い、増殖因子抗原の免疫組織化学を行ったところ、

(1) 同一標本における潰瘍性大腸炎での腫瘍と非腫瘍の鑑別において、LI-U, LI-L, LI-W いずれの指標をとっても Ki-67 染色は PCNA 染色より両群の差の標準誤差に対する両群の相対的な差が大きかった。

(2) 潰瘍性大腸炎における Ki-67 染色において LI-U, LI-L, LI-W を比較すると LI-U

で腫瘍と非腫瘍との差が最も大きくなり、LI-U の基準値としては 0.3 が最も優れていた。非腫瘍症例における UC-I では 98.8%で LI-U が 0.3 以下を示したのに対し、腫瘍では 82%で LI-U が 0.3 を越え、両者の鑑別に有効であることが示唆された。

(3) 癌・dysplasia を同時に持つ非腫瘍粘膜(背景粘膜)ではこれらを合併しない非腫瘍粘膜より増殖細胞の比率が高く (LI-U で 0.139 vs. 0.056)、LI-U が 0.3 を越える腺管が増加していた (15.7% vs. 1.2%)。

(4) ヘマトキシリンエオジン染色上異型が認められなくとも、1 腺管でも LI-U が 0.3 以上を示した症例の 50%と、平均 LI-U が 0.05 以上であった症例の 22%では、後に大腸癌か dysplasia を合併した。

(5) 症状によるリスク非該当者でも「平均 LI-U が 0.05 以上」を満たす症例があり、この基準値を使用することにより症状によるリスクの見逃しを防ぐ可能性があった。

以上、本研究により長期経過した潰瘍性大腸炎患者において、長期にわたり炎症症状が継続した患者に特に危険因子が高いことが明らかとなった。また、そのサーベイランスで得られた生検標本を免疫染色することにより、通常組織標本では明らかな以上を示さなくとも、増殖細胞マーカー陽性の細胞が多い腺管が認められた場合には、後の腫瘍合併頻度の上昇が認められた。この検討で得られた以上の知見は潰瘍性大腸炎患者において新たなリスクファクターを見出すものであり、ひいてはそのサーベイランスにおける効率化を通し臨床的な貢献が可能であるため、学位の授与に値すると考えられる。