

| | | | | | |
|---------|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| 氏名(本籍) | はつ 服 | とり 部 | かず 一 | のり 紀 | (東京都) |
| 学位の種類 | 博士(医学) | | | | |
| 学位記番号 | 博乙第946号 | | | | |
| 学位授与年月日 | 平成6年1月31日 | | | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 | | | | |
| 審査研究科 | 医学研究科 | | | | |
| 学位論文題目 | 細胞増殖能からみた膀胱癌の悪性度診断に関する研究 | | | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 稲田 哲雄 | | |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 久保 武士 | | |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 辻井 博彦 | | |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 三輪 正直 | | |
| 副査 | 筑波大学教授 | 歯学博士 | 吉田 廣 | | |

論 文 の 要 旨

<目的>

本研究では、抗BrdUモノクローナル抗体、抗PCNAモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により、膀胱癌における腫瘍の増殖能と臨床的及び病理組織学的悪性度との関係を明らかにするとともに、予後因子としての生存率や再発率との関連を検討し、治療法の選択等実際の臨床への応用の可能性について検討することを目的とする。

<対象と方法>

1986年より1989年までに、筑波大学附属病院及び関連病院を受診した58例の未治療膀胱移行上皮癌患者を対象とした。BrdU 500mgを経尿道的腫瘍生検、あるいは経尿道的膀胱腫瘍切除術の2～3時間前に投与した。採取した検体を、70%エタノールで固定しパラフィン包埋した。4 μ mの薄切切片を作成し、抗BrdUモノクローナル抗体、抗PCNAモノクローナル抗体を一次抗体とした酵素抗体法を用いて、それぞれ染色した。腫瘍細胞が最もよく標識された領域を選び、400倍の鏡視下で約1000個の細胞を数えた。数えた全細胞に対するBrdU、PCNA標識細胞の割合を百分率(%)で表し、平均の標識率(labeling index; LI)を求めた。また、BrdU、PCNAとも特に良好に染色された17例について、1.5 μ mの連続切片2枚を作成し、一方をBrdU、他方をPCNAで染色し、BrdU、PCNAそれぞれに標識される細胞の相互について検討した。

<結果>

1) BrdU では、58例全例において BrdU 陽性細胞の核が点状または均一に染色され、LI の算定が可能であった。各 BrdU LI は0.5%から30.0%までの値をとり、平均 10.2 ± 7.9 (mean \pm SD) %であった。

一方、PCNA では58例中2例が細胞質も全体に染色され、LI の算定が困難であった。56例の LI は0.9%から42.6%までの値をとり、平均 12.1 ± 9.6 %であった。

2) 組織学的悪性度、深達度が高くなるにつれて BrdU LI、PCNA LI は高値を示し、筋層浸潤や遠隔転移のある症例で有意に高い LI を示した。

3) 膀胱を温存し得た症例と、膀胱全摘術を要した症例との間で、BrdU、PCNA とも LI に有意差を認めた。

4) LI 10%以上の群と10%未満の2群に分けて、Kaplan-Meier 法による生存率を求めた結果、BrdU、PCNA とも生存率に有意差を認めた。

5) 表在性膀胱癌における膀胱再発の有無では、BrdU、PCNA とも LI に差を認めなかった。

6) 56例の PCNA LI と BrdU LI との間に有意な相関が認められたが、個々の症例では PCNA LI と BrdU LI との差は、PCNA LI が BrdU LI より低い症例から、BrdU LI の4倍近い値を示す症例まで様々であった。このことは主に、BrdU には陰性であるが PCNA には陽性の細胞の割合が、症例によりかなり幅広くみられることに起因した。

7) PCNA 陽性のうち、BrdU にも陽性の細胞は BrdU 陰性細胞に比べ濃く染色され、S 期細胞では PCNA の濃度が高いことが示唆された。

<考察>

BrdU、PCNA とも、病理組織学的悪性度や臨床病期とよく相関した。

PCNA は BrdU と異なり、外部からなんら薬剤を投与する必要がないという利点を有するが、固定法や固定時間に十分な注意を要する。また、染色強度が細胞によって異なり、BrdU に比べて染色性がやや不明瞭であり陽性の判定に迷うことがある。

今回用いた方法は、特別な装置を必要とせず、結果も1日以内で得ることができ、通常の病理検査と同時に結果の提出が可能であり、一般病院の病理検査室でも十分施行可能な方法である。

審 査 の 要 旨

癌の悪性度や予後の推定などに従来 BrdU と比較して PCNA をマーカーとした酵素抗体法による免疫染色がほぼ同等の有用性を示したことは、催奇性などの問題がある BrdU を用いる必要性を低減することになろう。PCNA の染色性が不明瞭であることによる精度の問題は、コンピューターを用いた画像解析装置を用いて統計精度を向上させることが可能であろう。さらに Ki-67 抗体など他の予後推定因子の有用性の検討により日常の臨床に役立つ優れた方法を導入されることが望まれる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。