

プロジェクト研究 『Perineural Invasion (PNI)の臨床的意義』

委員長 久留米大学外科 白水和雄

プロジェクト委員：味岡洋一、池上雅博、江石義信、奥野清隆、落合淳志、九嶋亮治、島崎英幸、村田暁彦、山田一隆、久須美貴哉、佐藤敏彦、中村好宏(統計解析)、上野秀樹(事務局)

■ 研究の背景と目的

固形癌の PNI はその悪性度を良く反映することが知られており、他臓器の癌取扱い規約の中には、記載すべき組織所見の一項目とするものもある。一方、大腸癌においても本所見が重要な予後因子であるとする報告は多数存在するが、統一された PNI の定義や分類基準はいまだ確立されていない。本プロジェクト研究では、多施設症例の分析に基づき、予後分別能と判定の客観性を重視した PNI の評価基準を決定すると共に、PNI を組織学的所見の一項として大腸癌取扱い規約に記載することの妥当性を結論することを目的とする。

■ プロジェクト研究の経過【検討期間 2 年（平成 22 年 7 月～）】

➤ 第 1 回会議（平成 22 年 7 月 1 日）

過去の PNI 論文の review を行い、次に挙げる各項目について議論をおこなった：①プロジェクト研究の方向性；②PNI の定義；③PNI 評価のための特殊染色の必要性；④探索的検討において評価する PNI の grading 因子；⑤研究の対象症例；⑥研究の end point；⑦集積する臨床・病理学的情報。これに基づき、本プロジェクト研究の具体的なスケジュールが決定された。

➤ 第 2 回会議(平成 22 年 1 月 20 日)

1. 倫理審査結果の報告：本研究の方向性および研究計画に関して、大腸癌研究会倫理委員会において審査され、「許可」が決定された(平成 22 年 9 月 29 日付)。PNI の定義の決定：一般の臨床病理診断の現場で容易かつ客観的に活用しうる診断基準を設けることの重要性を鑑み、第 1 回会議に引き続き、PNI の定義の議論を行った。
2. 探索的検討の結果報告：第 1 回会議における決定に基づき、PNI の定義・grade 分類を求めするための探索的な検討を施行した。この検討は、久留米大学および防衛医科大学校の 2 施設における大腸癌 962 症例が対象とされ、病巣存在部位や数などの複数の観点からの PNI に関する詳細なデータ集積および解析が行われた。
3. 以上の過程に基づき、PNI の定義・grade 分類（pni0/pni1/pni2）として妥当と考えられる候補(「壁内・外」を基準とする分類法)が決定された。

➤ 第 3 回会議 (平成 23 年 7 月 7 日)

1. 検証的検討の中間解析結果：探索的検討の結果を検証する目的で、各施設において、上記に定めた PNI の定義・grade 分類基準に基づき、retrospective な評価をおこなった。中間解析の結果、PNI には安定した予後指標となることが期待されると考えられた。
2. PNI の定義および grade 分類の再確認：PNI 陽性率に関する施設間格差の原因について議論し、PNI の定義と grade 分類に関する再確認をおこなった。

➤ 第 4 回(最終)委員会 (平成 24 年 1 月 19 日)

1. 検証的検討の最終結果：データのブラッシュアップを行い、一部の施設では第 3 回会議における議論をうけて PNI 分類の再判定が行われた。その結果、最終的に得られた 7 施設（東京医科歯科大学、高野病院、恵佑会札幌病院、弘前大学、近畿大学、山形県立中央病院、国立がん研究センター中央）における治癒切除 1660 症例の予後解析データを得た。
2. 判定の再現性の検討結果：集積データの診断基準の統一性を評価するための症例登録 9 施設における interobserver 試験と、判定の reproducibility に関する ly、v との比較を行うための interobserver 試験（消化管病理医 6 名間）の結果を得た。
3. 免疫組織学的検討結果：HE 染色で神経への侵襲所見が不明瞭な壁内 PNI の本態を明らかにするため、該当症例における神経系マーカーおよびリンパ管内皮マーカーをもちいた免疫染色学的検討を施行し、この結果の解釈について議論した。

■ 本プロジェクト委員会で得られた結果のまとめ

予後分別能と判定再現性の観点から最も適切と考えられる PNI の判定基準と grade 分類を決定した。「壁内・外」を基準とする分類法(pni0/pni1/pni2)には、stage 因子とは独立し、リンパ管侵襲や静脈侵襲を上回る予後分別能が存在すること、stage II 症例における予後不良症例の選別を可能とすることが確認された。また interobserver 試験の結果、PNI の判定には、ly や v より良好な判定再現性が期待できると考えられた。

以上より、PNI は臨床的に有用な予後指標であり、大腸癌取扱い規約における病理組織学的所見の一項として記載することが妥当であると結論された。

■ 今後の予定

今回の検討では 1 施設において十分な臨床情報が不足した。今後この 1 施設のデータを加え、検証検討の最終的な結果を得る。更に、Auerbach 神経叢領域を水平方向へ進展する特徴的な癌

進展形態を PNI と判定することの妥当性を、多施設での免疫組織学的検討により評価する。これらの検討をもち、本プロジェクト研究を終了する。得られた結果の公表(大腸癌研究会での発表および論文化)に向けて準備を進めるとともに、本プロジェクト委員会の結論を、病理小委員会および規約改訂委員会へ上申する予定である。