

学 位 論 文 題 名

高度に粘液を伴った膵癌の臨床病理学的解析

学位論文内容の要旨

緒 言

膵臓において粘液癌 mucinous carcinoma をはじめとする高度に粘液を伴った癌は例数が少ないこともあり、生命予後を含め、その病態に関して未だ十分に解明されたとはいえず、分子生物学的な検討もわずかしが行われていないのが現状である。過去に発表された膵粘液癌に関するわずかな報告では、腫瘍組織内の粘液結節が占める比率に関して主観的に行われており、研究者により膵粘液癌の定義や解釈などがまちまちであったと推測される。膵癌において、MUC1 は膵上皮内腫瘍 Pancreatic intraepithelial neoplasms (PanIN) から ductal adenocarcinoma (DA) への “aggressive” pathway に、MUC2 は IPMN などの “indolent” pathway に関連しており、ムチンの発現様式がそれぞれのマーカーになるとする報告がある。そこで、外科手術例の中から高度に粘液を伴った膵癌を選出し、粘液量を定量的に評価し、次いでそれらの発生母地を明確にし、さらにムチンの発現様式や癌抑制遺伝子発現などを検索し、膵粘液癌の臨床病理学的検討を行なった。

材料と方法

北海道大学医学部分子細胞病理学教室と北海道大学病院病理部にて 1992 年 1 月から 2003 年 12 月までの 12 年間で外科切除された、本邦規約に基づく浸潤性膵管癌 243 例のうち、肉眼的あるいは組織学的に広い範囲に粘液が目立った 13 症例を今回の研究対象として抽出し、詳細な病理学的検討を行なった。まず、今回の検討において、多量の粘液により、主膵管、または太い分枝膵管が明瞭な拡張をきたし、膵管内の腫瘍本体の中に腫瘍細胞が高乳頭増殖を伴うものを IPMN とし、それ以外を DA とした。次に、高度に粘液を伴った膵癌における粘液産生分布をコンピューター解析により定量的に算定して、粘液を 50% 以上に認めるものを粘液癌、腫瘍量の 50% を超えないが粘液を豊富に伴った癌を粘液豊富癌、IPMN 由来の浸潤癌で粘液産生が著しいものを IPMN 由来粘液過剰産生癌と定義とした。さらに粘液のムチン発現様式および p53 発現の有無を検討し、通常みられる膵癌症例と比較検討した。

結 果

高度に粘液を伴った膵癌の内訳は、IPMN 由来の 6 例で粘液量の平均 59.5% であり、DA 由来の 7 例の粘液量が平均 38.3% であった、DA 由来の腺癌で粘液癌の定義に当てはまるような症例は存在しなかった。IPMN 由来粘液過剰産生癌では、pancreatobiliary type の 1 例 (MUC1, MUC2 とも(-)) を除き、intestinal type の 5 例は MUC1(-), MUC2(+) を示した (83%)。一方、DA 由来粘液豊富癌の中で粘液比率が高い 3 例は、intestinal type IPMN と

同様に MUC1(-), MUC2(+)を示し(43%), 3例は MUC1(+), MUC2(-)を呈した(43%)。比較対象の通常型膵癌 50例では, 37例(74%)が MUC1(+), MUC2(-)を示し, 1例も MUC2(+)を呈さなかった。IPMN 由来粘液過剰産生癌は, 腫瘍径の大きい症例が含まれていた(最大径の平均: 6.8cm)が, p53 発現率は通常型膵癌(23例/50例=46%)に比べて低く(2例/6例=33%), DA 由来粘液豊富癌も p53 発現率は低かった(2例/7例=29%)。

#### 考 察

今回の検討では第一に粘液を定量的に把握することを目的とし, コンピューターを導入して検討した。その結果, 病巣部における粘液部分と非粘液部分とを分別することで, 粘液そのものを fibrosis など, 周囲を取り囲む間質と切り離し, 純粋に腫瘍内に占める比率を求めることが可能となり, 目分量に頼らない, 真の結果が得られたと考えられる。膨張性に発育する IPMN 由来腫瘍に比較すると, DA 由来腫瘍は浸潤性の増殖を呈し, 病巣内の fibrosis など間質量がより多く認められる傾向があったため, 粘液比率が低くなり, 今回の検討では膵粘液癌は 1例も認められず, 定量的な基準を充たす症例は極めてまれと考えられた。2例の主膵管由来 IPMN において間質浸潤部は MUC1(+), MUC2(-)を示したが, 管状腺癌として間質に浸潤を始めると通常型 DA と同様に MUC1 が発現したと推測され, MUC1, MUC2 所見は, IPMN の進展過程に関与している可能性が示唆され, 今後症例の積み重ねが必要であると考えられた。今回検討した DA 由来粘液豊富癌は, 組織学的に intraductal papillary component を有する高分化型であり, 粘液形質や p53 発現率からみても IPMN 由来粘液過剰産生癌と通常型 DA の中間的な状態を呈している可能性が示唆された。今回の検討における高度に粘液を伴った膵癌は, 症例数が少なく, 術後経過の短い症例もあり, 生命予後にまで詳細に言及できなかったが, DA 由来粘液豊富癌の予後は通常型 DA と異なる可能性があり, 今後, さらに多数例での検討が必要と思われた。

#### 結 語

外科的に切除された膵癌 270 症例の中から多量の粘液を産生する癌 13 例を抽出し, 臨床病理学的検討を行い, 以下の結果が得られた。

1. 粘液量を定量的に測定した結果, IPMN 由来粘液過剰産生癌が 6 例あり, いずれも腫瘍組織の 50%以上を占め, 平均 59.5%であった。DA 由来粘液豊富癌は 7 例あったが, 粘液量は 50%以下で, 平均 38.3%であった。
2. IPMN 由来粘液過剰産生癌は 6 例中 5 例(83%)が, DA 由来粘液豊富癌は 7 例中 3 例(43%)が MUC1(-), MUC2(+)を示した。通常型膵癌の 50 例中 MUC2(+)は 1 例もなく, ムチンの発現様式に有意差がみられた。
3. IPMN 由来粘液過剰産生癌の p53 陽性率は 6 例中 2 例(33%)で, DA 由来粘液豊富癌での陽性率は 7 例中 2 例(29%)と通常型 DA(46%)よりも低い傾向があった。
4. これらの結果から DA 由来粘液豊富癌は, IPMN 由来粘液過剰産生癌と通常型 DA の中間的な状態を呈している可能性が示唆され, さらに多数例での検討が必要と思われた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 長 嶋 和 郎  
副 査 教 授 浅 香 正 博  
副 査 教 授 近 藤 哲

## 学位論文題名

### 高度に粘液を伴った膵癌の臨床病理学的解析

粘液癌をはじめ、高度に粘液を伴った膵癌は例数が少なく、生命予後や分子生物学的な検討など、その病態に関して未だ十分に解明されていない。そこで今回、学位申請者は、北海道大学医学部分子細胞病理学教室と北海道大学病院病理部にて1992年1月から2003年12月まで外科切除された浸潤性膵管癌243例のうち、肉眼的あるいは組織学的に広い範囲に粘液が目立った13症例を抽出し、その臨床病理学的検討を行なった。多量の粘液により、主膵管、または太い分枝膵管が明瞭な拡張をきたし、膵管内の腫瘍本体の中に腫瘍細胞が高乳頭増殖を伴うものをIPMN由来、それ以外をDA (ductal adenocarcinoma)由来とした。次に、粘液産生分布をコンピューター解析により定量的に算定して、粘液を50%以上に認めるものを粘液癌、腫瘍量の50%未満で粘液を豊富に伴った癌を粘液豊富癌、粘液産生が著しいIPMN由来の浸潤癌をIPMN由来粘液過剰産生癌と定義とした。さらに粘液のムチン発現様式およびp53発現の有無を検討し、通常型の膵癌症例と比較検討した。その結果、IPMN由来粘液過剰産生癌が6例あり、腫瘍最大径の平均は6.8cmと大きく、粘液量はいずれも腫瘍組織の50%以上を占め、平均59.5%であった。DA由来粘液豊富癌は7例あったが、粘液量は50%以下で、平均38.3%であった。DA由来で粘液癌の定義に該当する症例は存在しなかった。IPMN由来粘液過剰産生癌は6例中5例(83%)、DA由来粘液豊富癌は7例中3例(43%)がMUC1(-)、MUC2(+)を示した。通常型膵癌の50例中MUC2(+)は1例もなく、ムチンの発現様式に有意差がみられた。IPMN由来粘液過剰産生癌のp53陽性率は6例中2例(33%)、DA由来粘液豊富癌の陽性率は7例中2例(29%)であり、通常型DA(46%)よりも低い傾向があった。これらの結果からDA由来粘液豊富癌は、IPMN由来粘液過剰産生癌と通常型DAの中間的な状態を呈している可能性が示唆され、さらに多数例での検討が必要と思われた。

口頭発表に際し、副査の近藤教授から間質に浸潤した粘液と粘液が充満した膵管分枝をきちんと鑑別できたのかについての質問があった。申請者は、今回の論文では両者間を鑑別せず、IPMN由来粘液過剰産生癌と定義としたが、高乳頭増殖を呈している細胞が明らかに目立っていれば粘液が充満した膵管分枝であり、粘液の中にsignet-ring cellsや異型の有る細胞群がclusterを呈していれば粘液癌として矛盾しないものと考えている旨、回答した。

次に、副査の浅香教授から DA 由来粘液豊富癌は予後が良さそうであるが、CT, MRI, PET など画像との対応が可能なのか、また、MUC1/2 の結果がばらついた理由についての質問があった。学位申請者は、PET は行っておらず、CT, MRI 画像では粘液か否かも鑑別は困難である、また、粘液量がより多い DA 由来粘液豊富癌で IPMN と同様のムチン染色であったことは、本編で述べたとおり、生物学的に類似の病態と考えられ、将来的には病理組織学的にも問題になる可能性がある旨、回答した。最後に、主査である長嶋教授から、この粘液比率 40%以上で、MUC1(-), MUC2(+)を示す DA 由来粘液豊富癌は、3例/243例と稀ながら存在するので、さらに症例数を増やし、検討するようにコメントがあった。

この論文は、高度に粘液を伴った膵癌に関して臨床病理学的ならびに定量的解析を行った点で高く評価され、さらなる症例の解析による発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。