

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

齋藤倫寛より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2707 号

学位申請者 : さい とう みち ひろ
齋 藤 倫 寛

学位審査論文: Distinct patterns of peritumoral histological findings in subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas

(膵管内乳頭粘液性腫瘍の組織亜型による腫瘍周囲間質の違い)

著 者 : Michihiro Saito, Hiroki Imada, Tsukasa Suzuki, Naohiro Sata, Yoshikazu Yasuda, Iruru Maetani, Noriyoshi Fukushima

公 表 誌 : Annals of Diagnostic Pathology 19 (5) : 347-352, 2015

論文内容の要旨 :

【背景および目的】膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は膵癌の前駆病変の一つとして知られている。さらに4つの組織亜型に分類され、各組織亜型で異なる臨床病理学的特徴が報告されている。これは、各組織亜型で異なる腫瘍発育進展のメカニズムを反映していると考えられている。一方で、腫瘍周囲間質が膵癌を含む様々な腫瘍において、重要な役割を果たしていることがわかってきている。IPMNでも、その発育進展における腫瘍周囲間質の働きについて報告はあるが、各組織亜型の腫瘍周囲間質について詳細は明らかにされていない。本研究では、IPMNにおける腫瘍周囲間質の臨床病理学的意義を明らかにするため、主にIPMNの各組織亜型別に腫瘍周囲間質の組織学的所見について検討を行った。

【対象および方法】2000年から2013年までに自治医科大学附属病院で外科的に切除されたIPMN82症例(86病変)を対象とした。各病変の組織異型度を2010WHO分類に基づいて、low or intermediate grade dysplasia(IPMN-L)、high grade dysplasia(IPMN-H)とIPMN with associated invasive carcinoma(IPMN-IC)の3つに分類した。さらに、腫瘍上皮の組織学的特徴と、免疫組織学的所見から、胃型、腸型、胆嚢型、オンコサイト型の4つの組織亜型に分類した。異なる組織亜型が同一病変内に共存する場合は量的に優位な方に分類した。腫瘍周囲間質所見は、①上皮下浮腫、②上皮下炎症細胞浸潤、③充うっ血像、④リンパ濾胞、⑤萎縮・線維化、⑥粘液湖の6つの所見について、その有無や程度を評価し、“-”と“+”に分類した。IPMN-IC

症例では、その浸潤部に隣接した膵管内病変周囲において腫瘍周囲間質所見の評価を行った。

【結果】胃型 51 病変のうち IPMN-L が 38 病変(75%)、腸型 22 病変のうち IPMN-H もしくは IPMN-IC が 14 病変(64%)であった。胆膵型 11 病変のうち IPMN-H もしくは IPMN-IC は 9 病変(82%)であった。オンコサイト型の 2 病変については IPMN-L 1 病変、IPMN-H 1 病変であった。これらの結果から、組織異型度は胃型に比べて腸型、胆膵型で有意に高度であることが示された ($p=0.023$ and $p<0.001$)。腫瘍径や病変部位による腫瘍周囲間質への影響を検討するため、腫瘍径や病変部位 (分枝 or 主膵管) と腫瘍周囲間質所見の関連を検討した。腫瘍径は、全ての腫瘍周囲間質所見で有意な関連を見出せなかった。一方で、粘液湖と萎縮・線維化は病変が分枝膵管にある場合と比べ(3/49 6% and 4/49 8%)、病変が主膵管(7/31 23% and 19/31 61%)にある場合において多く認められた ($p=0.041$ and $p<0.001$)。主な IPMN の組織亜型である胃型と腸型における組織異型度の違いによる影響を排除するため、各組織亜型の腫瘍周囲間質所見比較を、さらに組織異型度に分けて検討を行った。IPMN-L において、上皮下浮腫は腸型(1/8 12%)と比べ有意に胃型(28/38 74%)で多く見られた ($p=0.002$)。上皮下炎症細胞浸潤も腸型(2/8 25%)と比べ有意に胃型(30/38 79%)で多く見られた ($p=0.006$)。IPMN-H のうちで、萎縮・線維化は胃型(2/7 29%)と比べ有意に腸型(5/5 100%)で多く見られた ($p=0.006$)。IPMN-IC のうちで、粘液湖は胃型(0/4 0%)と比べ有意に腸型(7/7 100%)で多く見られた ($p<0.003$)。

【考察】上皮下の浮腫と炎症細胞浸潤は低異型度の胃型症例でより多く見られた。これは、浮腫が炎症に引き続く血管透過性の増加によって起こるといふ、一般的な事実と一致する。様々な種類の炎症細胞が、IPMN の各発育進展段階において多様な働きをしている事を示す報告がある。また、間質内に浸潤する白血球が浸潤性膵管癌のマウスモデルにおいて、早期段階から増加している事や、K-ras のシグナルが腫瘍の炎症性環境に直接影響を与えている事を示唆する報告がある。さらに、K-ras 変異の発現は、IPMN において腸型と比べて胃型で有意に多い事が報告されている。我々の研究における、低異型度の胃型 IPMN での上皮下の浮腫や炎症細胞浸潤の増加は胃型 IPMN の発育進展早期段階における K-ras 変異と関連がある可能性がある。胃型と腸型が共存していた症例の一つでは、上皮下の浮腫と炎症細胞浸潤が胃型の領域のみに見られ、隣接する腸型の領域には見られなかった。この事実は、これらの間質変化が胃型 IPMN の腫瘍上皮との相互作用で起こっている可能性を支持する。粘液湖は腸型 IPMN-IC でより多く見られ、萎縮・線維化は腸型 IPMN-H でより多く見られた。一方で、これらの腫瘍周囲間質所見は主膵管に病変がある症例でより多く見られていた。これらの所見は腸型上皮との相互作用で起こった間質変化である可能性がある一方で、主膵管内に病変が存在する事と粘液の多量分泌による主膵管の閉塞、内圧の上昇による 2 次的な変化である可能性も考えられた。

【結論】我々は IPMN 各組織亜型の腫瘍周囲間質所見の違いを明らかにした。さらに、いくつかの間質変化は初期段階の IPMN からすでに起こり始めている事を示した。これらの結果から、IPMN 各組織亜型において、それぞれ異なったメカニズムが発育進展の初期段階から生じており、これらは腫瘍周囲間質に反映されている可能性が考えられた。各 IPMN 組織亜型の発育進展における腫瘍周囲間質の関わりについては、さらなる研究が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2707 号	氏 名	齋 藤 倫 寛
学位審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	高 橋 啓
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	鈴 木 康 夫

学位審査論文の審査結果の要旨 :

平成 28 年 8 月 23 日 (火) 18:00 より医学部第 2 セミナー室にて、審査者 5 名全員出席 (書面による事前審査 1 名を含む) の下で学位審査を行った。

1. 研究の概要

【目的】膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) における腫瘍周囲間質の臨床病理学的意義を明らかにする。

【対象・方法】2000 年から 2013 年までに自治医科大学附属病院で外科的に切除された IPMN82 症例 (86 病変) を対象とした。各病変の組織異型度を low or intermediate grade dysplasia (IPMN-L)、high grade dysplasia (IPMN-H) と IPMN with associated invasive carcinoma (IPMN-IC) の 3 つに、また腫瘍上皮を胃型、腸型、胆膵型、オンコサイト型の 4 つの組織亜型に分類し、腫瘍周囲間質所見 (①上皮下浮腫、②上皮下炎症細胞浸潤、③充うっ血像、④リンパ濾胞、⑤萎縮・線維化、⑥粘液湖) や病変部位 (分枝 or 主膵管) との相関を検討した。【結果】組織異型度は、胃型に比べて腸型及び胆膵型で有意に高度であった。腫瘍周囲間質を比較すると、粘液湖と萎縮・線維化は、病変が主膵管にある例が多かった。また、IPMN-L 群では、上皮下浮腫及び上皮下炎症細胞浸潤が腸型と比べ有意に胃型が多かった。IPMN-H 群では、萎縮・線維化が胃型有意に腸型で多くみられた。IPMN-IC 群では、粘液湖が腸型が多かった。【考察】本研究では、上皮下の浮腫と炎症細胞浸潤が低異型度胃型 IPMN で、粘液湖が腸型 IPMN-IC で、また萎縮・線維化は腸型 IPMN-H で多かったことから、IPMN 各組織亜型において、其々異なった機序が発育進展の初期段階から生じており、これらが腫瘍周囲間質に反映されている可能性が示唆された。

2. 質疑応答

審査会では、炎症細胞浸潤や浮腫の意義、検討を行った症例群の特性に対する評価、使用した語句の定義等、多数の質疑があった。申請者は、すべてに対して適切に回答し、研究の制限や今後の課題について言及した。

3. 審議

当該研究が、IPMN の各組織型における発症機序が腫瘍周囲間質に反映されている可能性を指摘した価値ある研究であり、審査者全員一致で学位授与に相当すると判断した。