

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

山本慶郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 513 号

学位申請者 : 山 本 慶 郎

学位審査論文: Comparison between the location and the histomorphological/immunohistochemical characteristics of noninvasive neoplasms of the ampulla of Vater

(非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍の病変の局在と組織形態学的、免疫組織学的特徴との関連)

著 者 : Yoshiro Yamamoto, Tetsuo Nemoto, Yoichiro Okubo, Yasuhiro Nihonyanagi, Takao Ishiwatari, Kensuke Takuma, Naobumi Tochigi, Naoki Okano, Megumi Wakayama, Yoshinori Igarashi, Kazutoshi Shibuya

公 表 誌 : Human Pathology 45(9):1910-1917, 2014

論文内容の要旨 :

【背景】 十二指腸乳頭部腫瘍に対する内視鏡的乳頭切除術は外科的手術に比べ低侵襲な治療法である。病変の存在部位は治療方針の決定に大きく関わり、病変の存在部位が深部であれば内視鏡的治療ではなく外科的手術が行われる可能性がある。病変の存在部位とその病理学的特徴を明らかにすれば、その情報は臨床的にも有用であると考えられる。しかしこれまでの十二指腸乳頭部腫瘍の病理学的検討は主に浸潤癌を用いており、非浸潤症例での報告は少ない。非浸潤性病変を用いれば、腫瘍の局在、つまり腫瘍の発生部位とその発生した腫瘍の病理学的特徴を知ることができる。そこでわれわれは内視鏡的治療の適応となる病変の特徴を明らかにするため、非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍を用いて腫瘍の存在部位とその病理学的特徴との関連を検討した。

【対象と方法】 東邦大学医療センター大森病院において 2002 年 10 月から 2012 年 12 月までに内視鏡的乳頭切除術で切除された非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍 56 症例を対象とした。病変の局在で以下の 3 型に分類した。Peri-ampullary type (peri-AMP) は腫瘍の 75%以上が十二指腸表層に存在するもの。Intra-ampullary type (intra-AMP) は腫瘍の 75%以上が ampulla 内に存在するもの。Extended type (extended) は peri-AMP type と intra-AMP type にあてはまらないもの。組織形態学的分類は WHO の分類に準じて HE 染色の形態像から腸型(intestinal adenoma)と胆嚢型(noninvasive pancreatobiliary papillary neoplasm)に分類した。両者が混在する場合は量的に優位な方に分類した。異型度も WHO の分類に準じて評価し、low grade と high grade に分類した。そして腫瘍の局在と組織学的形態、臨床病理学的特徴、免疫組織学的特徴(CK7, CK18, CK19, CK20, CD10, CDX2, MUC1,

MUC2, MUC5AC, MUC6)とを対比した。CK20 に関しては画像処理ソフト (Image J 1.36b) を用いて腫瘍全体の面積に対する陽性領域の面積率を計測し、CK20 陽性率として定量的評価を行った。

【結果】腸型は52例(low grade32例、high grade20例)、胆管型は4例(low grade1例、high grade3例)であった。局在の分類と組織形態学的分類、臨床病理学的特徴、免疫組織学的特徴との対比では、peri-AMP type は27例で、すべて組織形態学的に腸型であった。Extended type は23例で、すべて腸型であった。Intra-AMP type は6例で、4例が胆管型で2例が腸型であった。垂直断端(共通管断端)はperi-AMP type の腫瘍はすべて陰性であり、extended type の8例とintra-AMP type の3例は陽性であった。Peri-AMP type とextended type の腫瘍はCK20, CDX2, MUC2の陽性症例数が多く、peri-AMP type ではそれぞれ27/27(100%), 27/27(100%), 26/27(96.3%)例、extended type ではそれぞれ22/23(95.7%), 19/23(82.6%), 20/23(87.0%)例であった。Intra-AMP type のCK20陽性症例数は3/6例で、peri-AMP type とextended type の陽性症例数と比較して有意に低かった($P = 0.002$, $P = 0.026$, χ^2 test)。CDX2陰性の腸型腫瘍はextended type とintra-AMP type でみられた。

組織形態学的分類と免疫組織学的特徴との対比では、腸型の腫瘍はCK20, CD10, CDX2, MUC2の陽性症例がそれぞれ51/52(98.1%), 41/52(78.8%), 48/52(92.3%), 48/52(92.3%)例で多く、CK20, CD10, CDX2の陽性症例数は胆管型の腫瘍に比べて有意に多かった($P < 0.001$, $P = 0.004$, $P < 0.001$, χ^2 test)。しかし腸型腫瘍であっても胆管管型上皮のマーカーであるCK7や胃腺窩上皮のマーカーであるMUC5ACや胃固有腺のマーカーであるMUC6が半数以上陽性であった。胆管型の腫瘍においては、CK7, CK19, MUC5AC, MUC6の陽性症例数が多く、それぞれ3/4(75.0%), 4/4(100%), 4/4(100%), 3/4(75.0%)例であった。

定量的に評価したCK20陽性率では、peri-AMP type (50.6 ± 21.0%)、extended type (35.4 ± 18.6%)、intra-AMP type (6.9 ± 6.3%)でそれぞれの間ですべて有意差を認めた。またintra-AMP type の腸型腫瘍2例のCK20陽性率は10.7%と16.6%で、peri-AMP type の腫瘍に比べて低かった。Extended type の腫瘍の十二指腸表層(ampullo-duodenum)の部分と共通管(ampullo-common channel)の部分のCK20陽性率はそれぞれ39.3 ± 21.4%、37.5 ± 29.8%であり、両者の間で有意差は認めなかった(paired t test, $P = 0.672$)。

【考察】CK20陽性率は、病変の主座が深部のtypeの腫瘍のものほど低く、またintra-AMP type の腸型腫瘍2例のCK20陽性率も他の部位の腸型腫瘍のCK20陽性率よりも低かった。このことから、共通管部分から発生する腸型腫瘍は小腸上皮である十二指腸表層(ampullo-duodenum)から発生する腸型腫瘍とは異なった特徴をもつ腫瘍であると考えられ、腸上皮化生や多分化能性細胞から発生したと推察した。CK20陽性率はすべて組織形態学的に腸型であるperi-AMP type とextended type の腫瘍の間でも有意差を認めた。背景上皮の違いで腫瘍の特徴が異なるかどうかを検討するために、extended type の十二指腸表層部分(ampullo-duodenum)と共通管部分の腫瘍のCK20陽性率をそれぞれ計測した。すると両者のCK20陽性率に有意差は認めなかった。このことから、腫瘍が進展した部位の影響を受けず発生した部位の特徴を保っている、と推察した。

腫瘍の局在と組織形態学的分類との関連の結果からは、胆管型の腫瘍はintra-AMP type のみに認め、胆管型の腫瘍は十二指腸表層には発生しない、と考えられた。またperi-AMP type の腫瘍はすべて垂直断端(共通管断端)陰性であり、peri-AMP type は内視鏡的治療の良い適応であると考えた。

【結論】組織形態学的に腸型の腫瘍やCK20陽性率が高い腫瘍は病変の主座は十二指腸表層であり、胆管型の腫瘍やCDX2陰性の腸型の腫瘍は共通管部分を主座とする腫瘍であることが推察された。これらの特徴が生検材料で得られたとき、内視鏡的治療の適応を判断するうえで一つの指標となると考えた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 513 号	氏 名	山 本 慶 郎
学位審査担当者	主 査	前 谷 容
	副 査	鈴 木 康 夫
	副 査	金 子 弘 真
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	島 田 英 昭
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>学位審査論文は、非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍を用いて腫瘍の存在部位とその病理学的特徴との関連を検討し、内視鏡的治療の適応となる病変の特徴を明らかにすることを目的とし、内視鏡的乳頭切除術で切除された非浸潤性十二指腸乳頭部腫瘍の切除標本を用いて、腫瘍の局在と組織形態、臨床病理学的特徴、免疫組織学的特徴とを対比した研究である。腫瘍の多くが深部に存在する intra-AMP type のうちの 4 例のみが胆嚢型腫瘍で、それ以外はすべて腸型腫瘍であった。腫瘍の局在や組織形態によって免疫組織抗体が染色態度は異なった。CDX2 陰性の腸型腫瘍は extended type と intra-AMP type でみられた。定量的に評価した CK20 陽性率の平均値は、peri-AMP type で 50.6%、extended type で 35.4%、intra-AMP type で 6.9%であり、各群間ですべて有意差を認めた。腸型腫瘍に限定した場合でも、intra-AMP type の CK20 陽性率は peri-AMP type の腫瘍に比べて低かった。Extended type における十二指腸表層部分と共通管部分の CK20 陽性率には差は認めなかった。CK20 陽性率は、病変の主座が深部の type の腫瘍のものほど低く、腸型腫瘍に限定しても intra-AMP type の CK20 陽性率は他の部位の CK20 陽性率より低かった。このことから、共通管部分から発生する腸型腫瘍は十二指腸表層から発生する腸型腫瘍とは異なった特徴をもつ腫瘍であると考えられ、腸上皮化生や多分化能性細胞から発生したと推察した。CK20 陽性率はすべて腸型である peri-AMP type と extended type との間で有意差を認めたことに加え、extended type の十二指腸表層部分と共通管部分の腫瘍の CK20 陽性率には差は認めなかったことから、腫瘍が進展した部位の影響を受けず発生した部位の特徴を保持している、と推察した。</p> <p>腫瘍の局在と組織形態学的分類との関連の結果からは、胆嚢型の腫瘍は intra-AMP type のみに認め、胆嚢型の腫瘍は十二指腸表層には発生しないと推察した。すべて垂直断端陰性であった peri-AMP type の腫瘍は内視鏡的治療の良い適応であり、組織学的鑑別法として、①腸型であること、②CDX2 陽性であること（(-) であると extended type の可能性がある）、③CK20 陽性率が高いこと（低い場合病変の主座が深部にある可能性がある）等が重要であることを示し、臨床的にも意義の高い研究と評価される。学位審査会では審査委員より、免疫染色における生検結果との相違、同一病変内で免疫染色態度が大きく変わることはなかったか、など種々質問が寄せられたが、申請者はこれら全てに適切に回答した。</p> <p>以上より本研究は独創的かつ価値が高く、審査委員全員の一致で学位授与に値すると判断した。</p>		