

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

土方一範より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 587 号

学位申請者 : ひじ 土 かつ 方 かず 一 のり 範

学位審査論文 : Extra-ampullary duodenal adenoma: A clinicopathological study

(十二指腸非乳頭部腺腫の臨床病理学的検討)

著 者 : Kazunori Hijikata, Tetsuo Nemoto, Yoshinori Igarashi, Kazutoshi Shibuya

公 表 誌 : Histopathology 71 (2) : 200-207, 2017

論文内容の要旨 :

十二指腸乳頭部腫瘍の発生頻度はとても低く、その研究も進んでいない。最近の研究においても十二指腸非乳頭部癌についての検討は報告されているが、その前駆病変と考えられる十二指腸非乳頭部腺腫の臨床病理学的検討を行った報告はない。今回我々は内視鏡切除が行われた十二指腸非乳頭部腺腫を用いてその臨床病理学的特徴を明らかにするとともに、臨床に有用な所見を抽出することを目的に本研究を行った。

材料と方法

東邦大学医療センター大森病院において2002年から2015年の間に十二指腸非乳頭部非浸潤性上皮性腫瘍に対し内視鏡的切除が行われた全44例を対象とした。腫瘍の部位を十二指腸球部、下行部近位、下行部遠位、水平部、上行部の5つに分けて検討を行った。形状と色調は内視鏡所見をもとに評価した。得られた標本の最大断面を測定し腫瘍径とした。

材料はホルマリン固定されたパラフィン包埋切片を用い、腫瘍の最大断面においてHE染色と免疫染色を行い検討した。組織学的分類はWHO分類に十二指腸非乳頭部腫瘍の記載がないことから、胃腺腫の分類に準拠した。免疫染色ではCD10、MUC2、MUC5AC、MUC6、p53を染色した。統計学的手法はMann-Whitney U検定とFisher検定を用いた。

結果

十二指腸非乳頭部腺腫の解剖学的分布は、十二指腸球部12例、下行部近位15例、下行部遠位17例であった。病変の肉眼的形態はIp 3例、Isp 9例、IIa 31例、IIc 1例であった。13例は赤色調を示し、31例は白色調を示した。腫瘍径は平均14.6mmであった。Low-grade腺腫は28例、High-grade腺腫は16例であった。胃型腺腫は5例、腸型腺腫は39例であった。胃型腺腫

を2つのサブタイプに分類すると、3例の腺窩上皮型腺腫と2例の幽門腺型腺腫に分類された。すべての胃型腺腫は十二指腸球部に存在した。腸型腺腫は球部7例、下行部近位15例、下行部遠位17例であった。十二指腸球部において胃型腺腫は腸型腺腫に比べ多く発生する傾向を示した ($P = 0.0007$)。すべての胃型腺腫は有茎性であったが、39例中32例の腸型腺腫は非有茎性であった。形質ごとの臨床病理学的特徴を表2に、肉眼的特徴、形態学的特徴、腫瘍の存在部位を図1に示す。腸型腺腫において発生部位による臨床病理学的特徴に統計学的な有意差は認められなかった。

Low-grade 腺腫と High-grade 腺腫の臨床病理学的特徴を表3に示す。High-grade 腺腫の平均腫瘍径はLow-grade 腺腫に比べ有意に大きかった。また、直径20mmを超えるすべての腺腫はHigh-grade 腺腫と分類された。十二指腸非乳頭部腺腫の免疫組織化学的所見を表4に示す。すべての胃型腺腫はMUC5AC陽性細胞で覆われ、幽門腺型は主にMUC6陽性成分からなり、腺窩上皮型はMUC5AC陽性細胞を主成分としていた(図2)。腸型腺腫39例中37例は腸型形質を示すCD10が陽性であった。腸型腺腫39例のうち23例はMUC5AC陰性であった(図3)。

44例の十二指腸非乳頭部腺腫症例の医療記録から大腸内視鏡検査を受けた16例を抽出したところ、9例に大腸新生物(腺腫6例、腺癌3例)が認められた。9例すべての十二指腸病変は腸型腺腫であったが十二指腸腺腫の組織型と結腸直腸病変の存在との間に統計学的な有意差は認められなかった。

考察

44例の十二指腸非乳頭部腺腫を組織学的に検討し、胃型11.4%、腸型88.6%と約1割が胃型腺腫であることが示された。胃の腺腫の検討では、腺窩上皮型腺腫は平坦ないし陥凹性病変であること、幽門腺型腺腫は結節型の形態をとる傾向があるとされているが、我々の検討では全例有茎性の形態をとっており、十二指腸非乳頭部腺腫の形態的特徴の一つと考えられた。牛久らは十二指腸癌を観察し、癌の周囲にdysplasia成分があると報告した。また、岡田らは十二指腸のLow-grade 腺腫を経過観察し、その一部は浸潤癌を含むHigh-grade dysplasiaに進行したと報告した。これらは十二指腸腺腫も大腸癌と同様に腺腫から癌へと進行する可能性を示唆している。我々の検討では、High-grade 腺腫はLow-grade 腺腫より有意に腫瘍径が大きく、さらに20mmを超えるすべての腺腫はHigh-grade 腺腫として分類された。これは臨床的に有用な指標になると考えられた。

今回の検討ではすべての胃型腺腫は十二指腸球部に存在しており、十二指腸非乳頭部腺腫の特徴と考えられた。一方、十二指腸癌の検討では胃型の腺癌が十二指腸全域に存在していたと報告されている。この理由として、今回の検討において胃型の腺腫は60%がHigh-grade 腺腫であったのに対し、腸型腺腫でHigh-grade 腺腫とされたのは33.3%と低いことから、胃型の腺腫は腸型腺腫に比べて高頻度に悪性転化する可能性が考えられた。

丸岡らは十二指腸乳頭部より遠位に発生した十二指腸非乳頭部腺腫/腺癌に大腸腺腫/腺癌が併存すると報告したが、これは胃型・腸型の表現型の違いを反映していると考えられた。我々の検討では大腸新生物を併存している十二指腸腺腫はすべて腸型であったが、統計学的に有意な差はなかった。今回の検討は16例という少数例の検討であったためと考えられ、より多数例を用いた検討が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 587 号	氏 名	土 方 一 範
学位審査担当者	主 査	三 上 哲 夫
	副 査	前 谷 容
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	赤 坂 喜 清

学位審査論文の審査結果の要旨 :

十二指腸非乳頭部腫瘍の発生頻度はとても低く、研究が進んでいない領域であるが、内視鏡切除が行われた十二指腸非乳頭部腺腫を用いて、その臨床病理学的特徴を明らかにし臨床に有用な所見を抽出することを目的に研究を行った。東邦大学医療センター大森病院において 2002 年から 2015 年の間に十二指腸非乳頭部非浸潤性上皮性腫瘍に対し内視鏡的切除が行われた全 44 例を対象とした。形態的解析に加えて、ホルマリン固定パラフィン包埋切片にて免疫染色を行い CD10、MUC2、MUC5AC、MUC6、p53 の発現を検討した。十二指腸非乳頭部腺腫の肉眼的形態は Ip 3 例、Isp 9 例、IIa 31 例、IIc 1 例で、うち 13 例は赤色調を示し、31 例は白色調を示した。腫瘍径は平均 14.6mm であった。異型度では Low-grade 腺腫が 28 例、High-grade 腺腫が 16 例、形態では胃型 5 例、腸型 39 例であった。胃型腺腫をさらに 2 つに分類すると、3 例の腺窩上皮型腺腫と 2 例の幽門腺型腺腫に分類された。すべての胃型腺腫は十二指腸球部に存在した。腸型腺腫は球部 7 例、下行部近位 15 例、下行部遠位 17 例であった。十二指腸球部において胃型腺腫は腸型腺腫に比べ多く発生していた (P = 0.0007)。胃型腺腫はすべて有茎性であったが、39 例中 32 例の腸型腺腫は非有茎性であった。High-grade 腺腫の平均腫瘍径は Low-grade 腺腫に比べ有意に大きく、直径 20mm を超える腺腫はすべて High-grade 腺腫であった。免疫組織化学的には、おおむね胃型、腸型に対応する所見を示した。P53 の有意な発言は見られなかった。大腸内視鏡検査を受けた 16 例を抽出すると、9 例に大腸新生物 (腺腫 6 例、腺癌 3 例) がみられ、その 9 例の十二指腸腺腫はすべて腸型であったが十二指腸腺腫の組織型と結腸直腸病変の存在との間に統計学的な有意差は認められなかった。考察として、十二指腸の胃型腺腫は、有茎性で球部に発生するのが特徴と考えられた。また、胃型腺腫では High-grade の割合が多かったこと、胃型の腺癌は十二指腸の全域にみられるとされること、などを勘案すると、胃型腺腫は腸型腺腫よりも悪性転化する頻度が高く、腸型腺腫が増大するにつれて胃型に変化する可能性があると考えられた。

学位審査会は平成 29 年 10 月 23 日 15 時から主査および副査 4 名 (1 名書面審査) の出席のもと行われた。申請者の土方氏による論文内容説明が行われたのち、質疑応答が行われた。特に、本研究から臨床に還元すべきこと、p53 染色の所見、内視鏡的切除の適応をどう考えるか、などについて問われたが、申請者は自身の研究を踏まえて的確に回答した。以上の結果、審査委員全員一致のもと、学位に値する論文であると結論した。