



# Pancreatic duct involvement in well-differentiated neuroendocrine tumors is an independent poor prognostic factor

Nanno, Yoshihide

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6775号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006775>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

### Pancreatic duct involvement in well-differentiated neuroendocrine tumors is an independent poor prognostic factor

高分化型膵神経内分泌腫瘍の主膵管浸潤は独立した予後不良因子である

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
肝胆膵外科学  
(指導教員：具 英成教授)

南 野 佳 英

#### 【背景】

膵神経内分泌腫瘍 (PNET) は、神経内分泌細胞由来の腫瘍で、膵原発の悪性腫瘍としては比較的まれな腫瘍である。日本の疫学データ (2004 年) では、年間発症率は 10 万人あたり 1 人程度と少ないが、疾患認識及び診断技術の向上に伴い、近年世界中でその発症率の増加が報告され、非常に大きな注目を集めている。

PNET の治療は、切除可能な病変に対しては外科的切除が第一選択であるが、切除後の予後予測は一般に困難である。WHO 分類 (核分裂像, Ki-67 index による) は腫瘍細胞の増殖動態を指標とした分類方法で、切除後の再発、生命予後と関連するとして広く用いられている。しかし、WHO 分類には切除検体での病理学的検討が必須であり、特に術前に予後を予測することは依然難しい。

2016 年に発行された NCCN ガイドラインでは、腫瘍径は転移や再発のリスク因子であり、術式の選択に際し (リンパ節郭清を伴う定型手術を行うか否かを決定する上で) 重要な因子と位置付けられた。しかし実際には腫瘍径だけでは悪性度の評価は困難であり、術前に腫瘍の悪性度を評価するその他の因子の検討が必要である。我々は時に主膵管浸潤を伴う PNET での切除後再発を経験しており、過去の文献の検討でも同様の症例報告を認めることから、主膵管浸潤は術前に予測可能な予後因子となりうると考えた。そこで本論文では PNET の主膵管浸潤と予後との関連について体系的な検討を行った。

#### 【方法】

##### 研究デザイン

2004 年 1 月から 2016 年 4 月の間に、神戸大学病院 (n = 51)、近畿大学病院 (n = 29) ならびに香川大学病院 (n = 21) で切除術を受けた高分化型 PNET 症例 (n = 101) について後方視的検討を行った。

上記によって得られた患者群の背景は、男性 49 例、女性 52 例で、年齢は中央値で 64 歳 (範囲: 23-87 歳) であった。25 例 (25%) は機能性腫瘍 (insulinoma 21 例, gastrinoma 3 例, VIPoma 1 例) で、その他 (75%) は非機能性腫瘍であった。リンパ節郭清を伴う定型手術は、66 例 (65%) に施行された。98 例 (97%) で根治切除が施行され、術後観察期間は中央値で 43 ヶ月 (2-133 ヶ月) であった。

##### 主膵管浸潤の定義

主膵管浸潤は術前の磁気共鳴胆道膵管造影 (MRCP) にて評価し、腫瘍によって尾側の膵管より 50%以上の狭窄を呈しているもの、と定義した。術前に MRCP が施行されていない症例については、造影コンピューター断層撮影法 (CT) 検査にて主膵管狭窄の有無を評価した。主膵管の変化の原因として他疾患の関与が疑われるものについては除外した。

## 組織学的検討

全 101 症例のうち、神戸大学病院での切除症例 (n = 51, 50%) については、腫瘍の主腓管浸潤像について詳細な組織学的検討を行った。また、腫瘍の浸潤・増殖能について評価するため、血管侵襲を免疫染色 (D2-40, CD31 など) を用いて評価検討した。

## 統計学的検討

PNET のリンパ節転移、術後再発と関連する因子を明らかにするため、臨床病理学的因子 (年齢、性別、腫瘍径、腫瘍の占拠部位、腫瘍のホルモン産性能、主腓管浸潤の有無、WHO 分類) についてロジスティック回帰モデルによる単変量解析を行い、有意差があった項目についてさらに多変量解析を行った。カテゴリー変数は Fisher's exact test を用いて、連続変数は Wilcoxon test を用いて検討し、両側検定で  $P < 0.05$  を統計学的有意差ありと判断した。無再発生存曲線を Kaplan-Meier method を用いて求め、各項目について log-rank test にて比較検討した。

## 【結果】

### 主腓管浸潤の臨床的意義

術前画像検査にて主腓管狭窄を 13 例 (13%) に認めた (Figure 1a)。主腓管浸潤を伴う腫瘍は全て非機能性 PNET で、主腓管浸潤を伴わない症例と比較し、腫瘍径は大きく、また腓頭部腫瘍に多い傾向が見られた (Table 1)。リンパ節転移は主腓管浸潤陽性例の 77% に認め、陰性例 13% に比べ有意に高かった ( $P < 0.001$ )。また、術後再発率についても主腓管浸潤陽性例では 50% に認め、陰性例 7% に比べ有意に高かった ( $P < 0.001$ )。主腓管浸潤陽性例では、陰性例に比べ有意に無再発生存期間が短く、5 年無再発生存率は 41% (陰性例は 93%) であった (Figure 2a)。これは従来から予後不良因子として知られる腫瘍径 15 mm 以上 (75%, Figure 2b) や、WHO 分類 G2 (74%, Figure 2c) に比べ、有意に低い値であった。

多変量解析では、主腓管浸潤陽性は、PNET のリンパ節転移に関わる独立した予測因子 ( $P < 0.001$ ) であった (Table 2)。また、切除後の再発については、主腓管浸潤陽性 ( $P = 0.009$ )、腫瘍径 15 mm 以上 ( $P = 0.023$ )、WHO 分類 G2 ( $P = 0.018$ ) が独立した予測因子であった。

### 主腓管浸潤の組織学的検討

神戸大学切除症例 (n = 51) のうち、主腓管浸潤陽性例は 10 例 (20%) に認められた。主腓管浸潤陽性例では腫瘍の線維性間質成分の増生が見られ、腫瘍による主腓管の直接浸潤を伴っていた (Figure 1b)。また 3 例 (30%) では、腫瘍の主腓管内への浸潤を認めた (Figure 1c)。主腓管浸潤陽性例では、主腓管浸潤陰性例に比べ、静脈侵襲 (80% vs. 32%;  $P = 0.010$ )、神経浸潤 (60% vs. 10%;  $P = 0.002$ ) がともに高率に認められた。

## 【考察】

本論文において、筆者らは PNET の主腓管浸潤が、リンパ節転移や術後再発の独立した予測因子であることを示した。また、主腓管浸潤陽性例では静脈侵襲、神経浸潤陽性例が有意に多く、高い浸潤・増殖能を有することが示唆された。Kaplan-Meier 法による生存分析では、主腓管浸潤陽性症例の術後 5 年無再発生存率は 41% と、腫瘍径 15 mm 以上の症例 (75%) や WHO 分類 G2 症例 (74%) よりも有意に低い結果であった。これらはいずれも主腓管浸潤所見の臨床的重要性を示唆しており、本所見を伴う患者では慎重な経過観察が必要であると考えられた。

主腓管浸潤例の病理組織像は、線維性間質に富んだ特徴的な組織像で、周囲への浸潤性増殖の像を呈していた。これは、間質成分に乏しい典型的な PNET の組織像と異なり、非常に示唆に富む所見である。Chaudhry らは、一部の PNET が種々の腫瘍関連増殖因子 (血小板由来増殖因子 [PDGF], トランスフォーミング増殖因子 [TGF- $\beta$ ], 塩基性線維芽細胞増殖因子 [bFGF] など) を産生しており、腫瘍の線維性増殖や血管新生の促進を行っていることを報告した。これら増殖因子が、腫瘍の浸潤性増殖や主腓管浸潤に関与している可能性があると考えられた。

しかしながら、本研究は後方視的研究であり、全例でリンパ節郭清が施行されていない点、十分な術後経過観察期間が得られていない点など、問題点が存在する。また、腓体尾部に発生する症例では、腫瘍による主腓管浸潤に伴う尾側腓管の変化が明らかとならない症例も存在し、主腓管浸潤症例が過小評価されている可能性がある。以上の点を留意し、今後の検討が必要である。

## 【結論】

術前画像における PNET 主腓管浸潤の所見は、リンパ節転移や術後再発の独立した予測因子であった。主腓管浸潤は腫瘍の細胞生物学的な浸潤性増殖能と関与している可能性があり、主腓管浸潤を伴う PNET の切除に際しては、領域リンパ節の郭清と、長期にわたる慎重な経過観察が必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2635号	氏名	南野 佳英
論文題目 Title of Dissertation	Pancreatic duct involvement in well-differentiated neuroendocrine tumors is an independent poor prognostic factor 高分化型膵神経内分泌腫瘍の主膵管浸潤は独立した予後不良因子である		
審査委員 Examiner	主 査 掛地 吉弘 Chief Examiner 副 査 栗 健 Vice-examiner 副 査 榎 崎 六 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

膵神経内分泌腫瘍 (PNET) は、神経内分泌細胞由来の腫瘍で、膵原発の悪性腫瘍としては比較的まれな腫瘍である。PNET の治療は、切除可能な病変に対しては外科的切除が第一選択であるが、切除後の予後予測は一般に困難である。WHO 分類 (核分裂像, Ki-67 index による) は腫瘍細胞の増殖動態を指標とした分類方法で、切除後の再発、生命予後と相関するとして広く用いられている。2016年に発行された NCCN ガイドラインでは、腫瘍径は転移や再発のリスク因子であり、術式の選択に際し (リンパ節郭清を伴う定型手術を行うか否かを決定する上で) 重要な因子と位置付けられた。我々は時に主膵管浸潤を伴う PNET での切除後再発を経験しており、過去の文献の検討でも同様の症例報告を認めることから、主膵管浸潤は術前に予測可能な予後因子となりうると考えた。そこで本論文では PNET の主膵管浸潤と予後との関連について体系的な検討を行った。

2004年から2016年の間に、神戸大学病院 (n=51)、近畿大学病院 (n=29) ならびに香川大学病院 (n=21) で切除術を受けた高分化型 PNET 症例 (n=101) について後方視的検討を行った。

主膵管浸潤は術前の磁気共鳴胆道膵管造影 (MRCP) にて評価し、腫瘍によって尾側の膵管より 50%以上の狭窄を呈しているもの、と定義した。術前に MRCP が施行されていない症例については、造影コンピューター断層撮影法 (CT) 検査にて主膵管狭窄の有無を評価した。

全 101 症例のうち、神戸大学病院での切除症例 (n=51, 50%) については、腫瘍の主膵管浸潤について詳細な組織学的検討を行った。また、腫瘍の浸潤・増殖能について評価するため、脈管侵襲を免疫染色 (D2-40, CD31 など) を用いて評価検討した。

PNET のリンパ節転移、術後再発と関連する因子を明らかにするため、臨床病理学的因子についてロジスティック回帰モデルによる単変量解析を行い、有意差があった項目についてさらに多変量解析を行った。カテゴリー変数は Fisher's exact test を用いて、連続変数は Wilcoxon test を用いて検討し、両側検定で  $P < 0.05$  を統計学的有意差ありと判断した。無再発生存曲線を Kaplan-Meier method を用いて求め、各項目について log-rank test にて比較検討した。

術前画像検査にて主膵管狭窄を 13 例 (13%) に認めた。主膵管浸潤を伴う腫瘍は全て非機能性 PNET で、主膵管浸潤を伴わない症例と比較し、腫瘍径は大きく、また膵頭部腫瘍に多い傾向が見られた。リンパ節転移は主膵管浸潤陽性例の 77%に認め、陰性例 13%に比べ有意に高かった ( $P < 0.001$ )。また、術後再発率についても主膵管浸潤陽性例では 50%に認め、陰性例 7%に比べ有意に高かった ( $P < 0.001$ )。主膵管浸潤陽性例では、陰性例に比べ有意に無再発生存期間が短く、5年無再発生存率は 41% (陰性例は 93%) であった。これは従来から予後不良因子として知られる腫瘍径 15 mm 以上 (75%) や、WHO 分類 G2 (74%) に比べ、有意に低い値であった。

多変量解析では、主膵管浸潤陽性は、PNET のリンパ節転移に関わる独立した予測因子 ( $P < 0.001$ ) であった。切除後の再発については、主膵管浸潤陽性 ( $P = 0.009$ )、腫瘍径 15 mm 以上 ( $P = 0.023$ )、WHO 分類 G2 ( $P = 0.018$ ) が独立した予測因子であった。

主膵管浸潤陽性例は 10 例 (20%) に認められた。主膵管浸潤陽性例では腫瘍の線維性間質成分の増生が見られ、腫瘍による主膵管の直接浸潤を伴っていた。また 3 例 (30%) では、腫瘍の主膵管内への浸潤を認めた。主膵管浸潤陽性例では、主膵管浸潤陰性例に比べ、静脈侵襲 (80% vs. 32%;  $P=0.010$ ), 神経浸潤 (60% vs. 10%;  $P=0.002$ ) がともに高率に認められた。

本論文において、PNET の主膵管浸潤が、リンパ節転移や術後再発の独立した予測因子であることを示した。また、主膵管浸潤陽性例では静脈侵襲、神経浸潤陽性例が有意に多く、高い浸潤・増殖能を有することが示唆された。Kaplan-Meier 法による生存分析では、主膵管浸潤陽性症例の術後 5 年無再発生存率は 41% と、腫瘍径 15 mm 以上の症例 (75%) や WHO 分類 G2 症例 (74%) よりも有意に低い結果であった。これらはいずれも主膵管浸潤所見の臨床的重要性を示唆しており、本所見を伴う患者では慎重な経過観察が必要であると考えられた。

主膵管浸潤例の病理組織像は、線維性間質に富んだ特徴的な組織像で、周囲への浸潤性増殖の像を呈していた。これは、間質成分に乏しい典型的な PNET の組織像と異なり、非常に示唆に富む所見である。Chaudhry らは、一部の PNET が種々の腫瘍関連増殖因子 (血小板由来増殖因子 [PDGF], トランスフォーミング増殖因子 [TGF-beta], 塩基性線維芽細胞増殖因子 [bFGF] など) を産生しており、腫瘍の線維性増殖や血管新生の促進を行っていると報告した。これら増殖因子が、腫瘍の浸潤性増殖や主膵管浸潤に関与している可能性があると考えられた。

術前画像における PNET 主膵管浸潤の所見は、リンパ節転移や術後再発の独立した予測因子であった。主膵管浸潤は腫瘍の細胞生物学的な浸潤性増殖能と関与している可能性があり、主膵管浸潤を伴う PNET の切除に際しては、領域リンパ節の郭清と、長期にわたる慎重な経過観察が必要であると考えられた。

以上、本研究は、膵神経内分泌腫瘍 (PNET) の主膵管浸潤が、リンパ節転移や術後再発の独立した予測因子であることを明らかにした。主膵管浸潤が腫瘍の細胞生物学的な浸潤性増殖能と関与している可能性を示すなど重要な知見を得ており、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。