



Pancreatobiliary-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas may have 2 subtypes with distinct clinicopathologic and genetic features

Shimizu, Takashi

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8023号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008023>

※ 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

Pancreatobiliary-type intraductal papillary
mucinous neoplasm of the pancreas may have
2 subtypes with distinct clinicopathologic and
genetic features

膵胆管型膵管内乳頭状粘液性腫瘍には臨床病理学的特徴、遺伝子的特徴において2つの亜型が存在する可能性がある

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： 福本 巧 教授)

清水 貴

【INTRODUCTION】

膵管内乳頭状粘液性腫瘍（IPMN）は膵管上皮に発生し乳頭状増生を主とする腫瘍である。粘液の過剰産生による膵管の囊胞状拡張、癌化の可能性を特徴とし、画像的に分枝膵管型、主膵管型、混合型に分類される。組織学的には胃型、腸型、膵胆管型（PB-IPMN）の3型に分類されるが、主とする組織型の一部に他の組織型が混在しているのが一般的である。PB-IPMNはIPMNの7~14%であり、主膵管に発生することが多く、腫瘍内には高度な異型を持つことが多い。しかし、症例数が少ないため、その特徴は完全には明らかにされていない。

我々はPB-IPMNの病理学的検討において、低異型度の腫瘍が乳頭状増生し、他の組織型が混在する典型的なPB-IPMNと、高度な細胞異型と複雑な乳頭状構造を持つとともに、他の組織型が混在せず、純粋にPB型のみで構成されるPB-IPMNの2種類が存在するのではないかと考えた。そこで、それぞれのPB-IPMNおよびPDACに関して臨床病理学的特徴、遺伝子変異を検討した。

【MATERIAL AND METHOD】

症例

2001年から2018年の間に神戸大学で膵切除を施行され、病理学的にPB-IPMNと診断された29例に関連施設で膵切除された2例を追加した計31例を病理学的に2型に分類した。

- ① polytypic type：低異型度であり他の組織型（胃型、腸型、オンサイト型）が混在するtypeのPB-IPMN
 - ② monotypic type：高度異型性をもち、PB型のみで形成されるtypeのPB-IPMN
- また、2014年から2015年のPDACの切除例24例を対照群として検討した。

臨床的特徴

臨床的特徴として年齢、性別、腫瘍マーカー、腫瘍部位、内視鏡所見から十二指腸乳頭の開大と粘液産生の有無を検討した。

病理学的所見は腫瘍径、浸潤度、T因子（UICC分類：第8版）、顕微鏡的リンパ管浸潤、神経周囲浸潤、およびリンパ節転移の頻度を検討した。

画像的特徴

造影CT画像で結節径、腫瘍の上流膵管の拡張（>5mm）の有無、下流膵管の拡張の有無、背景膵の囊胞の有無についてpolytypic typeとmonotypic typeで検討した。

さらに、造影CT画像の所見に基づいてPB-IPMNを

Type A：典型的なIPMNの所見とされる、膵管の囊胞状拡張が存在するもの

Type B：膵管拡張を伴わない充実性腫瘍が存在するもの

Type C：腫瘍閉塞による上流膵管の拡張をもつもの

上記の3種類に分類した。

免疫染色

全ての症例に対して MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6、p53、p16、SMAD4 染色を行った。

1+ : 1~5%

2+ : 6~50%

3+ : 50%以上

とし、2+以上を MUC 染色陽性、p53 は 3+で陽性、p16 と SMAD4 は 1+以上で陽性と定義した。

遺伝子変異

KRAS 変異を Digital PCR、GNAS 変異を Sanger sequence を用いて解析した。

統計学的分析

T 検定、Mann-Whitney U 検定、Kruskal-Wallis 検定を用いて統計学的分析を行った。まず、3群で分析を行い、有意差を認めた場合に2群ずつ分析し、どのグループ間に有意差があるのかを確認した。カプランマイヤー法を用いて無再発生存曲線を作成しログランク検定で比較を行った。

2群間では $p < 0.05$ を有意差ありとしたが、3群比較ではボンフェローニ法を用いて $p < 0.01$ を有意差ありとした。

【RESULT】

臨床的特徴

PB-IPMN31例のうち19例(61%)がpolytypic type、12例(39%)がmonotypic typeであった。polytypic type、monotypic type、PDAC の比較では年齢、性別、腫瘍マーカー、腫瘍部位で有意差は認めなかった。一方で十二指腸乳頭の開大(74% vs 0% vs 4%, $p < 0.01$)、十二指腸乳頭からの粘液排出は polytypic type で有意に多かった(89% vs 17% vs 8%, $p < 0.01$)を認めた。

画像的特徴

polytypic type は膵管の囊胞状拡張を伴う典型的な画像所見を呈する症例が多く、1例を除いて Type A に分類された。また、術前に 95% が IPMN と診断された。monotypic type では、ほとんどの症例が膵管の囊胞状拡張を欠き、充実性腫瘍として描出される Type B、Type C の画像的特徴を有しており、術前に 33% が PDAC と診断された。

病理学的特徴

肉眼的には polytypic type は全例で拡張した膵管内に粘液を含む乳頭状腫瘍を認めた。monotypic type では膵管の拡張や粘液、乳頭状構造は目立たず、膵管内に充実性腫瘍として観察されるものが多かった。

組織学的には polytypic type は腫瘍細胞が乳頭状に増生し、中程度の多形核と好酸性の細胞質を有していた。細胞外は粘液で満たされ、腫瘍の境界は比較的明瞭であった。

monotypic type の全てが浸潤癌であったが、腫瘍細胞が管状、乳頭状に複雑に増生し IPMN として矛盾しない所見であり PDAC とは明らかに異なっていた。

遺伝子変異

KRAS 変異は polytypic type、monotypic type、PDAC でそれぞれ 12/19 (63%)、10/12 (83%)、24/24 (100%) で認められた。

IPMN のドライバー遺伝子とされる GNAS 変異は polytypic type でのみ認められた (6/19、32%) が、monotypic type と PDAC では認められなかつた。

予後

polytypic type は monotypic type、PDAC と比べて有意に無再発生存期間が良好であったが、monotypic type と PDAC では有意差は認めなかつた。

術後 3 年の無再発生存率は polytypic type で 84%、monotypic type で 50%、PDAC で 37% であった。

【DISCUSSION】

我々の検討では①病理学的に PB-IPMN の約 2/3 は低異型度の腫瘍であり、胃型や腸型等の組織型を一部に含む典型的な IPMN としての特徴を有していた (polytypic type)。一方で 1/3 は高度な異型を持ち胆脾型のみで形成される非典型的な IPMN (monotypic type) であった。②monotypic type は十二胃腸乳頭の開大や粘液産生がほとんどない。③ monotypic type のほとんどの症例が画像上で胰管の囊胞状拡張を欠く充実性腫瘍として存在し 1/3 が PDAC と診断前断されていた。④monotypic type は腫瘍細胞が複雑に胰管内に乳頭状増生し病理学的には IPMN の診断基準を満たすものの、全例が浸潤癌だった。⑤ monotypic type は IPMN の最も一般的なドライバー遺伝子とされる GNAS 変異を持たなかつた。⑥monotypic type の予後は PDAC と同程度であった。

これらの IPMN として非典型的な特徴や PDAC の類似点から monotypic type は IPMN ではなく胰管内への乳頭状増生を主する PDAC の亜型ではないかと考える。

病理学的に他の臓器には、胃の乳頭状腺癌や頭頸部の乳頭状扁平上皮癌など、乳頭状癌のカテゴリーが存在する。以前、我々は乳頭状胆管癌と胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB) の形態的分離基準を提唱した。この基準では乳頭状胆管癌と IPNB は腫瘍の位置や免疫組織学的表現型および予後において明確な差がある。さらに、IPNB では APC、CTNNB1 遺伝子の変異が 43%で認められるのに対して、乳頭状胆管癌や非乳頭状胆管癌では変異は認められないことを報告した。

一方で胰臓では乳頭状癌のカテゴリーが存在しない。Monotypic type は非浸潤部の腫瘍が乳頭状に増生しているものの、画像的、病理的、遺伝子において典型的な IPMN とは異っている。本研究では monotypic type PB-IPMN と分類した症例が、IPMN ではなく乳頭状腺癌というカテゴリーに当たるのではないかという疑問を提起した。

この研究の limitation は①PB-IPMN が稀であるため症例数が少ない②2 種類の遺伝子の

みの検討である。

Monotypic type が IPMN よりも PDAC に類似していることを決定づけるには、さらに多数の遺伝子検索を行うことが必要である。

結論として、PB-IPMN と診断される症例の中には、*GNAS* の変異を欠き、画像的、組織学的に IPMN として非典型的なものが存在する。それらは PDAC との類似点が多く、IPMN ではなく膵乳頭状腺癌として分類するかどうかを、より大規模な症例群を用いて検討する必要がある。