

氏名	おう しぎょう 王 子堯		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第 1913 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)		
学位論文題目	The clinicopathological features and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma with concurrent carcinoma in situ (上皮内癌を伴う膵管癌の臨床病理学的特徴と予後について)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	平井 郁仁
	(副 査) 福岡大学	教授	小玉 正太
	福岡大学	講師	梶原 正俊

内 容 の 要 旨

【目的】

膵癌は死亡率が 4 番目に高い癌腫で、この割合は近年増加している (Cronin KA 2018)。術後平均生存期間はわずか 10-20 ヶ月と非常に短く予後不良の疾患である (Hruban RH 2019)。

浸潤性膵管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) は最も一般的な膵癌の組織型である (Hruban RH 2007)。癌の病理組織診断は腫瘍の分化度、脈管侵襲、神経侵襲、周囲組織へ浸潤、剥離面、切除断端等の評価に重要で予後と密接に関連する。上皮内癌 (carcinoma in situ, CIS) は浸潤癌に関連する膵上皮内腫瘍として認識され (Yamasaki S 2002)、組織学的に低乳頭型、扁平型、および混合型に分類される (Ikeda M 2006)。今まで計 8 例の膵管内上皮内癌を有する膵癌について長期生存症例が報告されたが (Conlon K 1996, Fukuba N 2010)、上皮内癌と予後との関連については証明されていなく、多数例を用いた比較研究は検証されていない。本研究では PDAC において CIS 成分の有無が良好な予後因子となり得るかどうかを解析することを目的とした。

【対象と方法】

1981 年 1 月から 2011 年 12 月の間に福岡大学病院で外科的手術を実施した膵癌 297 例を対象とした。長軸方向に 20mm 以上の CIS 成分を有する症例は上皮内癌成分を伴う膵管癌 (CIS+ PDAC) と定義した。30 例は膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) に該当したため、除

外した。残りの 267 例のうち、研究対象 CIS⁺ PDAC と同時期に発症した 79 例上皮内癌成分を伴わない膵管癌 (CIS⁻ PDAC) を対照群として臨床病理学的データを比較検討した。

膵周囲剥離面から 1mm 以内に遺残腫瘍を病理組織学的に認めた場合を R1、認めなかった場合を R0 とそれぞれ定義した (Verbeke CS 2006)。CIS と浸潤癌の発癌段階を比較するために、免疫組織化学染色法として MUC1、MUC5AC、MUC6 の染色を行なった。MUC1、MUC5AC、および MUC6 の陽性細胞は 10% を超えた際に、陽性と定義した。

得られた結果はフィッシャー検定、カプラン・マイヤー法、ログランク検定、Cox 比例ハザードモデルを使用して統計的に解析した。統計的有意差は、 $p < 0.05$ と定義した。

【結果】

297 例膵癌のうち 8 例が CIS⁺ PDAC の定義を満たしていた。男女比は 3 : 5、平均年齢は 63.0 歳 (中央値 : 67 歳、範囲 : 48~73 歳) であった。3 例は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術、3 例は膵全摘術、2 例は尾側膵切除術を実施された。CIS⁺ PDAC 群と CIS⁻ PDAC 群で年齢や性別に有意差はみられなかった。発生部位として 5 例は膵頭体部の境界に腫瘍が認められ (症例 1-4, 7)、残りは膵頭部が 1 例 (症例 5)、膵体部が 1 例 (症例 8)、膵尾部が 1 例 (症例 6) に位置していた。CIS の主座は全例主膵管に位置していた。平均的な上皮内癌の長さは 36mm (範囲 : 24~68mm) であった。CIS⁺ PDAC で腫瘍は分化度の高い傾向があった (高分化 : 6 例、中分化 : 1 例、低分化 : 1 例)。6 例は膵後方組織への浸潤が認められたが、浸潤距離は膵組織の下縁から 500 μ m 以内の浸潤に留まっていた。全例の膵切除断端、胆管切除断端および膵周囲剥離面には遺残腫瘍を認めないと評価した。5 例は 3-9 年間に再発することなく生存していた。残りの 3 例は局所再発し、癌性腹膜炎で死亡した。この 3 例の膵切除断端は術中凍結切片で陰性と評価したが、膵臓手術組織切片の再評価で CIS 成分陽性と変更された。したがって、以前の術中凍結切片に癌細胞が存在する可能性が示唆された。CIS 成分は MUC1、MUC5AC が 100% (6/6) 陽性、MUC6 が 67% (4/6) 陽性である一方、浸潤癌成分は MUC1 が 100% (6/6) 陽性、MUC5AC が 67% (4/6) 陽性、MUC6 が 33% (2/6) 陽性であった。CIS⁺ PDAC は CIS⁻ PDAC と比較して、生存期間が長く ($P = 0.0068$)、腺癌の分化度が良く ($P = 0.0267$)、腫瘍径が小さく ($P = 0.0299$)、遺残腫瘍の状態がない傾向にあった ($P = 0.0005$)。リンパ節転移もより低い傾向にあったが、2 群で有意差はなかった ($P = 0.0561$)。多変量解析では CIS が独立した予後因子であることが明らかになった ($P = 0.0388$)。

【結論】

本研究では、CIS⁺ PDAC は CIS⁻ PDAC よりも良好な予後を示した。さらに CIS⁺ PDAC は高分化腺癌、R0 切除や小さな腫瘍径など複数の予後因子があった。多変量解析では CIS が唯一の予後因子であった。免疫組織化学検査で MUC5AC および MUC6 の高発現は CIS が浸潤癌よりも早期の発癌段階にあったことを示している可能性がある。CIS 成分が膵切除

断端陽性となり、不良な転帰になる症例が存在した点が問題点として考えられた (Brockie E 1998)。術中迅速診断は CIS 成分における手術ラインの判断にとって非常に重要である。しかし本研究の 3 例は熱変性と欠損のために凍結術中切片を適切に判断できなかった。CIS⁺ PDAC の術前診断と手術方法が今後の課題と考えられた。

膵癌の病理組織標本における CIS 成分の抽出は良好な予後を推測する組織所見である可能性がある。

審査の結果の要旨

本論文は、浸潤性膵管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC) において上皮内癌 (carcinoma *in situ*: CIS) 成分の存在が良好な予後因子となり得るかどうかを解析することを目的とした。浸潤性膵管癌は予後不良であり組織病理学的な予後因子の検討は重要な課題である。1981 年 1 月から 2011 年 12 月に福岡大学病院で外科的手術を実施した膵癌 297 例を対象とし、上皮内癌を伴う浸潤性膵管癌 (CIS⁺ PDAC) 8 例を選択し、上皮内癌を伴わない浸潤性膵管癌 (CIS⁻ PDAC) 79 例を対照として、臨床病理学的に比較検討した。CIS⁺ PDAC は CIS⁻ PDAC と比較して、腫瘍径が小さく、分化度が高く、遺残腫瘍が無く (R0)、予後良好であることを示した。

1. 斬新さ

これまでに CIS⁺ PDAC の長期生存症例が少数例報告されているが、CIS 成分が良好な予後因子であるかどうかは不明であった。また、上皮内癌を伴う膵管癌についてコンセンサスの得られた定義はない。本研究では、主膵管内に 20mm 以上の比較的長い確実な上皮内癌部分を伴う症例を CIS⁺ PDAC と定義し、CIS⁺ PDAC は CIS⁻ PDAC と比較して予後良好であることを示した点が斬新である。また CIS⁺ PDAC は腫瘍径が小さく、分化度が高く、R0 率が高いといった特徴を明らかにした点も新たな知見である。

2. 重要性

膵癌の死亡率は高く、その予後因子についての検討は重要な課題である。本検討では、PDAC の予後を予測しうる病理学的特徴として CIS の有無に着目した。CIS⁺ PDAC は膵周囲への浸潤傾向に乏しく、膵癌の今後の新たな予後評価因子になりうると期待できる。さらに CIS⁺ PDAC の浸潤部は膵頭体部移行部にみられることが多く、切除術式の影響をおよぼすことを示した。

3. 研究方法の正確性

本研究は「福岡大学医に関する倫理委員会」によって承認され（2016M086）、臨床情報は全てカルテから抽出された。すべての手術検体が全割標本として作製・観察された上で、CIS 成分は免疫染色と既に確立された病理組織診断方法に基づいて評価されており、十分に妥当と考えた。得られた結果はフィッシャー検定、カプラン・マイヤー法、ログランク検定、Cox 比例ハザードモデルを使用して統計学的に解析されている。

4. 表現の明確さ

論文は要旨、背景、対象、方法、結果、考察、の各項目が簡潔かつ明確に記載されている。発表は簡明な表現で適切に行われ、この研究結果に基づく膵癌の予後因子・手術検体の取り扱い・治療方法への示唆・今後の研究計画についても言及した。本研究で得られた結果に基づいて、過去の文献を十分に参考にして妥当な議論が行われた。

5. 主な質疑応答

Q1: 上皮内癌 (CIS) の定義を 20mm とした根拠は？

A1: WHO および日本の膵癌の取り扱い規約において、上皮内癌を伴う浸潤性膵管癌の明確な定義はない。そこで十分な長さの上皮内癌を伴う癌を対象とするため 20mm とした。膵癌取扱い規約対応では、膵癌の TS2 要件は「腫瘍径が 20mm 以上」である。これを参照し、十分な長さの上皮内癌を伴う膵癌を対象とするため、20mm 以上の上皮内癌を伴うものを CIS⁺ PDAC と定義した。

Q2: 過去の論文における上皮内癌の定義と違いはあるか？

A2: 本検討において、浸潤癌成分と連続する 20mm 以上の高異型度膵管内腫瘍を上皮内癌と定義した。しかしある施設からの研究では、PanIN-3（上皮内癌）と浸潤癌成分の間に少なくとも 5mm の正常な膵組織が存在するものという定義が用いられていた。

Q3: CIS⁺ PDAC のうち、症状発現から手術まで 3 年間と長期間の症例があるが、どのような症例か詳細はわかるか？

A3: この症例は腹痛が主訴であり、初診時に CT を含む画像精査が行われたが、その時点で膵臓を含め器質的異常は認めなかった。しかし、その後も腹痛は持続しており、3 年目の画像精査で初めて膵臓に腫瘍性病変を認めた。その後外科的手術となっており、主訴発症から手術までの期間が長期となっている。

Q4: CIS⁺ PDAC の 8 例のうち、膵頭体部癌が 5 例と多い理由は？

A4: 機序については不明である。主膵管と副膵管の合流部における膵液の蓄積等が関係している可能性を考えているが、推察の域を超えない。今後の検討課題である。

Q5: 膵全摘術をした3例は、術前から膵全摘術の方針だったのか、それとも、膵部分切除の方針だったが術中迅速病理診断の結果、追加で膵全摘術になったのか？

A5: 膵部分切除の方針だったが術中迅速病理診断の結果、追加で膵全摘術となった。

Q6: CIS+ PDAC は R0 率が低い理由は？

A6: 今回、CIS+ PDAC について詳細な検討を行っていない。今後の検討課題である。

Q7: 浸潤性膵管癌の術後予後因子として、R0 因子が含まれないことに違和感があるが、その点についての考察は？

A7: 過去には断端陽性所見は膵癌の予後因子とならなかったとする報告があり、断端評価自体に問題点（手術標本の切り出しの方法など）があることを言及している。しかし、当施設においては膵癌手術標本を4mm幅で切り出しており、正確に断端評価を行っている。それでもR0が予後に関連しなかった理由として、R1の定義に問題がある可能性がある。今回の研究では、欧米の規約に従って剥離面から1mm以内に癌があればR1と定義したが、膵癌取扱い規約では剥離面に病理組織学的に遺残腫瘍を認めた場合にR1としている。この違いが関係した可能性がある。

Q8: 術中迅速病理診断で断端陰性であり、術後の組織標本で陽性になった3例があるが、こういった症例の割合は多いのか？

A8: 詳細に検討はしていないが、非常に少ないと考える。

Q9: 術中迅速病理診断において、主膵管が十分に評価できないほど組織に欠損が起きる原因は何か？

A9: 提出された組織に十分に主膵管が含まれていない、パワーデバイスの使用による熱変性の影響などの他、標本作成時の手技の問題挙げられる。

Q10: 患者負担が大きいことから膵全摘術は避ける傾向にある。新しい化学療法もあるので、低侵襲な手術+術後化学療法を行う、という考えが主体になっている。

A10: ご指摘ありがとうございます。その点を踏まえて、今後の検討を行います。

Q11: 倫理審査の承認は受けているか？

A11: 福岡大学の倫理審査委員会において承認を得ている。

Q12: 免疫染色は自分で行ったのか？

A12: 免疫染色は検査技師に依頼し、自身は病理組織の評価を行った。

Q13: MUC 染色について、MUC5AC と MUC6 を選んだ理由は？

A13: MUC5AC、MUC6 は発癌段階の早期に発現し、MUC1 は発癌段階の末期に発現するとされるため、上皮内癌成分と浸潤癌成分の発癌段階を評価する染色として有用であると考えた。

Q14: CIS⁻ PDAC の 79 例は、選択時に患者背景を考慮したか？

A14: CIS⁺ PDAC の 8 例と同時期に手術を受けた CIS⁻ PDAC の症例を対象としている。

Q15: CIS には papillary-type と flat-type がある。今回の CIS⁺ PDAC は全例 papillary-type だったが、flat-type が入ると結果は変わるか？ CIS⁺ PDAC は papillary-type が多いのか？

A15: 今まで、20mm 以上の flat-type の症例が報告されなかったため詳細は不明である。CIS⁺ PDAC の 8 例はいずれも papillary-type であったため、全体の症例数は少ないが papillary-type が多い傾向にあると考える。

申請者は、上記のごとく質疑に関して適切に答えた。

本論文は、斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さにおいて優れており、審査員で協議の結果、本論文は博士学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。