[Expanded Abstract]

膵管内乳頭粘液性腫瘍の粘液発現形質は腫瘍の生物学的および臨床的病態と関連する

¹⁾札幌医科大学医学部第1内科, ²⁾同 臨床病理部³⁾手稲溪仁会病院消化器病センター, ⁴⁾同 病理部

伊藤 英人 遠藤 高夫 岡 俊州 松本 岳士
 阿部 環 豊田 実 今井 浩三¹⁾ 佐藤 昌明²⁾
 真口 宏介³⁾ 篠原 敏也⁴⁾

背景と目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas, 以下 IPMT) は一般的に粘液産生が豊富で緩徐に発育し, 膵管癌と比較し予後良好であることから経過観察される症例も多い. しかし切除例の 10~20% が浸潤癌であり, 浸潤癌の予後は良性腫瘍や非浸潤癌と比べはるかに不良であることが報告されている. このため IPMT の生物学的特徴と臨床的特徴との関連を明らかにすることは, 臨床的に IPMT の治療方針を選択する際に重要であると考えられる. この研究で, 我々は IPMT の免疫組織学的粘液発現形質と腫瘍の生物学的および臨床的特徴との関連について検討した.

方 法

IPMT 切除 21 例 (癌 9 例, Borderline 腫瘍 6 例, 腺腫 6 例) において, 膵管内腫瘍部の MUC 1 (膜結合型ムチン), MUC 2 (腸型分泌ムチン), MUC 5 AC (胃型分泌ムチン) の免疫組織学的発現について検討し, 腫瘍の粘液発現形質と病理組織学的悪性度, 免疫組織学的な Ki-67 発現 (腫瘍増殖能の指標) と p53 発現 (癌化の指標), 経過観察時の画像所見の変化および予後との関連を検討した.

結果と考察

粘液発現形質に基づいた IPMT の分類; MUC 5 AC の発現が全例に見られたことから, 粘液発現形質により IPMT は M1 群 (MUC 1+, n=4), M2 群 (MUC 2+MUC 1-, n=12), M5 群 (MUC 5 AC+MUC 1-MUC 2-, n=5) の 3

図 IPMT の粘液形質分類と病理組織学的悪性度との関連

表 経過観察後に切除された症例の画像所見の変化

症例	群	経過観察期間	結節	嚢胞	主膵管
1	M 1	24 カ月	増大 (0 → 10 mm)	増大 (15 → 27 mm)	増大 (3.2 → 6.8 mm)
2	M 1	22 カ月	増大 (0 → 10 mm)	増大 (15 → 25 mm)	増大 (5 → 3.5 mm)
3	M 2 s	18 カ月	なし	増大 (7 → 13 mm)	増大 (5 → 9 mm)
4	M 2 w	36 カ月	なし	増大 (10 → 30 mm)	不変
5	M 2 w	18 カ月	不変	不変	不変
6	M 2 w	12 カ月	なし	不変	不変

群に分類され、M 2 群は MUC 2 陽性細胞率から強陽性群 (M 2 s 群, n=5) と弱陽性群 (M 2 w 群, n=7) に細分類された。

各群における病理組織学的悪性度, Ki-67 labeling index, p 53 陽性率の比較; M 1 群, M 2 s 群, M 2 w 群, M 5 群における癌の比率は, それぞれ 100%, 40%, 0%, 0% で, M 1 群の半数が浸潤癌であった。また M 2 s 群は全例非浸潤癌であった。一方, 腺腫の比率は, それぞれ 0%, 20%, 56%, 80% であった (図)。Ki-67 labeling index は M 1 群 (22±11) と M 2 s 群 (22±4.7) が M 2 w 群 (2.4±1.7) と M 5 群 (0.8±0.8) に比べ有意に高値を示した ($p<0.0001$, Fisher の最小有意差法)。p 53 の発現は M 1 群の 50%, M 2 s 群の 40% に見られたが M 2 w 群, M 5 群では見られなかった。

IPMT の粘液発現形質と臨床的特徴との関連; 12~36 カ月経過観察後に切除した 6 例の CT, ERCP, EUS, MRCP により計測された画像所見 (結節径, 嚢胞径, 主膵管径) の変化は M 1 群の 2 例で最も顕著であり, 特に結節径の増大が著明であった (表)。M 2 s 群の 1 例でも嚢胞径と主膵管径の増大が認められたが, M 2 w 群の 3 例では変化が乏しかった。画像所見から M 1 群の 2 例は 2 年以内に浸潤癌に至ったと考えられた。MUC 1 が強陽性を示した 2 例は切除後に浸潤癌として再発し, Kaplan-Meier 法により得られた IPMT 治療後の 3 年生存率は M 2 群, M 5 群と比較し M 1 群の患者において有意に不良であった ($p<0.03$, Logrank test)。

近年, IPMT に発現する粘液形質と病理組織学的形態, 生物学的病態, 予後との関連が報告されている¹⁻⁴⁾。これらの報告と我々の研究結果から IPMT において MUC 1 は悪性の指標となり, MUC 1 の強発現は腫瘍の急速な発育, 浸潤性, 予

後不良の指標となり経過観察時の画像所見の変化に反映される可能性が示唆された。一方, MUC 5 AC のみの発現は良性, 緩徐な進行, 予後良好であることと関連すると考えられた。また悪性度の観点から MUC 2 は MUC 1 と MUC 5 AC の中間の指標となると考えられるが, MUC 2 の発現が高度な腫瘍では悪性度や腫瘍増殖能が高く, 比較的早期に嚢胞や主膵管が増大すると考えられた。

文 献

- 1) Yonezawa S, Nakamura A, Horinouchi M, et al. The expression of several types of mucin is related to the biological behavior of pancreatic neoplasms. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002 ; 9 : 328-41.
- 2) Adsay NV, Merati K, Basturk O, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 839-48.
- 3) Lüttges J, Zamboni G, Longnecker D, et al. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 942-8.
- 4) Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression : its relationship with potential for malignancy. J Pathol 2002 ; 197 : 201-10.
- 5) Longnecker DS, Hruban RH, Adler G, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. In : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Stanley RH, Lauri AA (eds). IARC Press Lyon, France, 2000 ; 237-40.

Expanded abstract cited from the original paper :

Ito H, Endo T, Oka T, et al. Mucin expression profile is related to biological and clinical characteristics of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. Pancreas 2005 ; 30 : e 96-102.