

博士論文（要約）

十二指腸上皮性腫瘍の免疫組織学的検討

皆月 ちひろ

【背景・目的】十二指腸癌は消化管癌の中での割合が5%以下と稀な疾患であり、中でも非乳頭部十二指腸癌は非常に稀であるが、近年増加傾向と言われている。その一方で、病態の把握や内視鏡学的、病理学的診断基準はいまだ確立されていない。典型的な症状がないことや、スクリーニング検査で発見しづらい部位であることから、進行癌で発見されることも多く、その場合は、乳頭との位置関係で術式が決定されていた。近年、内視鏡検査の普及と治療技術の進歩に伴い、内視鏡による切除を選択可能な「より早期の十二指腸癌」が発見されるようになった。しかし、十二指腸上皮性腫瘍の生物学的悪性度が明確でないことに加え、内視鏡治療の難易度が非常に高く、偶発症の危険性が高いため、治療適応についてのコンセンサスは確立されていない。今回、発生機序と病態の解明、内視鏡的・病理学的診断学への応用、診断・治療基準の確立などを目標として、我々は非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍における臨床検体を用いて、臨床的、免疫組織学的特徴を評価することとした。

#### 【方法】

内視鏡切除検体については、3施設における非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍検体68例を対象とし、腺腫・癌と年齢、性別、腫瘍の肉眼的特徴、部位、大きさ、腫瘍マーカー、*H. pylori*感染、胃内環境などの背景因子との比較、腺腫・癌とMUC2、MUC5AC、MUC6、Ki-67、p53、CDX1、CDX2、CTSE、PDX1による免疫染色結果を比較し、解析を行った。また、癌検体の深達度においても、背景因子、免疫染色結果を比較し、解析を行った。外科検体については、東京大学における非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍検体19例を対象とし、内視鏡検体・外科検体における背景因子、免疫染色結果を比較し、解析を行った。

#### 【結果】

非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡切除検体68例の平均年齢は60.7±12.2歳(37-85歳)で、そのうち男性46人(67.6%)、女性22人(32.4%)だった。68例中、腺腫は57.4%、癌は42.6%であった。腺腫と癌の比較では、癌は病変径、胃型マーカー(MUC5AC、MUC6)、MIB1 index、p53陽性と、腺腫は腸型マーカー(MUC2、CDX1、CDX2)と正の相関があった。MUC5AC、MUC6両方のマーカーが陽性である強胃型では全例が癌だった。腫瘍腺管が乳頭状増殖を示すpap成分有りにおいては、MUC5AC、MUC6、強胃型で有意な正の相関を認めた。

続いて癌検体29例のうち、組織の挫滅が強く、深達度の判定が困難だった1例を除く28例で解析した。粘膜下層(sm)浸潤癌は7例(25.9%)、粘膜内(m)癌は21例(74.1%)であった。癌における深達度の検討ではsm浸潤は、pap成

分有り、胃型マーカーにおいて正の相関があった。

外科切除検体 19 例の平均年齢は  $63.2 \pm 12.0$  歳 (35-79 歳) で、そのうち男性 13 人 (68.4%)、女性 6 人 (31.6%) だった。内視鏡検体と外科検体を比較すると、外科切除検体において陥凹型が有意に多く、病変径は有意に大きかった ( $15.2 \pm 10.3\text{mm}$  vs  $47.2 \pm 16.6\text{mm}$ )。腫瘍マーカーは、外科切除検体と CA19-9 で有意に正の相関が認められた。外科切除検体において、胃型マーカーである MUC5AC は正の相関があり、腸型マーカーである MUC2、CDX1、CDX2 陽性は負の相関を認めた。無形質型が外科検体では多く見られ、病理診断、深達度との比較を行うと、無形質型はより悪性度が高い傾向があった。CTSE は外科切除検体と負の相関が見られ、他の胃型マーカーとは異なる傾向を示した。MIB-1 index、p53 陽性は外科切除検体において有意に正の相関を認めた。転移の有無との相関を比較したところ、MUC5AC、p53、por 成分有とは有意な正の相関、CDX1、CDX2、CTSE とは有意な負の相関を認めた。

内視鏡検体・外科切除検体を合わせた全 87 例と十二指腸分化制御マーカーと言われる PDX1 について十二指腸上皮性腫瘍の背景因子・免疫染色との比較を行ったところ、病変径、癌、深達度 mp 以深、pap 成分有と有意な正の相関を認めた。強胃型とは有意な正の相関、腸型マーカーである MUC2、CDX1、CDX2 とは有意な負の相関を示した。

### 【考察】

既報と比較すると、内視鏡切除検体症例の平均年齢は  $60.7 \pm 12.2$  歳、外科切除検体症例では  $63.2 \pm 12.0$  歳であり、いずれの検体でも男性に多く、存在部位は、ほとんどが第一部または第二部で、既報と一致していた。病変径は、内視鏡切除検体では平均  $15.2 \pm 10.3\text{mm}$ 、外科切除検体で平均  $47.2 \pm 16.6\text{mm}$  であり、いずれも既報と同様の結果であった。

内視鏡検体における腺腫と癌の比較においても、癌における深達度の比較でも、胃型マーカーは有意に癌・sm 浸潤と正の相関があり悪性度と胃型マーカーの関連が強く示唆された。MIB-1 index・p53 は腺腫と癌の比較で癌と有意に相関していた。以上より、内視鏡切除を検討する際に、免疫組織学的検討を行うことで、診断や治療の判断の一助となる可能性が示された。

続いて、内視鏡切除検体・外科切除検体における背景因子・免疫染色結果との相関を検討すると、外科切除検体において病変径は有意に大きく、胃型マーカー、MIB-1 index、p53 陽性と正の相関をしており、内視鏡検体での結果がさらに支持される結果となった。転移の有無との比較においても同様の傾向が見られ、腫瘍の悪性度と相関しているという結果を裏付けることとなった。また、外科切除検体では胃型マーカーを発現している症例に加えて無形質型の悪性度

が高い可能性が示唆された。十二指腸分化制御マーカーである PDX1 と十二指腸上皮性腫瘍の関連を検討すると、PDX1 と背景因子との比較からは、PDX1 高値と、より大きく悪性度の高い腫瘍との正相関が示唆された。免疫染色における検討では、これまでの検討で比較的悪性度が低いと考えられた腸型マーカーと負の相関があり、強胃型、pap 成分有と正の相関があったことから、PDX1 が発現している腫瘍は悪性度が高い可能性が考えられた。

本来は、腸型を発現しているはずの十二指腸において、分化傾向の異なる胃型を発現するような状況では癌化のリスクが高い可能性が考えられた。また、胃型・腸型のいずれも発現していない無形質型を示す症例は、より深達度が深い癌であり、腫瘍の増大に伴い徐々に形質が失われていくと考えられた。PDX1 の解析では、CDX1、CDX2、MUC2 などを発現している腸型は十二指腸型というよりは小腸型であり、小腸型の腫瘍の悪性度は低く、PDX1 を発現しているような十二指腸型の腫瘍では胃型マーカーとの相関が見られむしろ悪性度は高いと考えられた。以上より、胃型・腸型マーカーを中心とした免疫染色を施行することで、悪性度の推察ができる可能性が示唆された。

今後はさらに症例を集積し検討を重ねるとともに、臨床への応用として、生検検体の形質と切除検体の形質を比較し、術前に深達度や悪性度の予測を行うことができるか検討する予定である。また、十二指腸上皮性腫瘍の遺伝子学的背景に関する検討のため、十二指腸癌の網羅的遺伝子発現解析を行い、十二指腸上皮性腫瘍で発現異常をきたす遺伝子群を同定することを考えている。

#### 【結語】

非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍において胃型マーカーの発現、p53、MIB1 index が悪性度と有意に相関するという免疫組織学的特徴が明らかとなった。十二指腸上皮性腫瘍の診断・治療における免疫組織学的評価の臨床的な応用の可能性が示唆された。