

学 位 論 文 内 容 要 旨

論文題目

膵管内乳頭粘液性腫瘍の悪性度に関する臨床病理学的研究

指導（紹介）教授： 木村 理

申請者氏名： 竹下 明子

【内容要旨】

【目的】膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN）は、粘液産生と乳頭状増殖、Vater 乳頭部の開大、膵管の拡張を特徴とする膵の嚢胞性病変で、病理組織学的には腺腫、上皮内癌、由来浸潤癌に分類される。腺腫から段階的に癌化していく機序が存在すると考えられているが、いまだにどの時点で IPMN を手術すべきか確立された指針はない。本研究では、まず後方視的に腺腫、上皮内癌、由来浸潤癌の予後について調べ、次いで増殖マーカーの発現状態と癌抑制遺伝子の異常よりそれぞれの生物学的悪性度を評価し、適切な手術時期を明らかにすることを目的とする。 【対象と方法】当科で切除した IPMN 60 例を、IPMN 腺腫 31 例、IPMN 上皮内癌 12 例、IPMN 由来浸潤癌 17 例に分類し、通常型膵癌 45 例とあわせて予後を検討した。免疫染色は、このうち、他病死および切片作成不能であった症例を除いた IPMN 51 例に通常型膵癌 9 例を合わせ計 60 例を対象とした。増殖マーカーには MIB-1 抗体を用いた Ki-67 を用い、癌抑制遺伝子の異常は p53 蛋白の過剰発現を目安とした。 【結果】IPMN 腺腫、IPMN 上皮内癌、IPMN 由来浸潤癌上皮内癌部、IPMN 由来浸潤癌浸潤部、通常型膵癌の MIB-1 labeling index はそれぞれ、1.8%、14.2%、23.1%、19.2%、19.5%であった。IPMN 腺腫の MIB-1 labeling index は IPMN 上皮内癌、IPMN 由来浸潤癌上皮内癌部、IPMN 由来浸潤癌浸潤部、通常型膵癌よりも有意に低値であった。（ $p < 0.0001$ ）。IPMN 上皮内癌と IPMN 由来浸潤癌上皮内癌部、IPMN 由来浸潤癌浸潤部、通常型膵癌の MIB-1 labeling index の間には有意差は認めなかった。IPMN 腺腫、IPMN 上皮内癌、IPMN 由来浸潤癌上皮内癌部、IPMN 由来浸潤癌浸潤部、通常型膵癌の p53 labeling index はそれぞれ 1.6%、21.4%、34.5%、29.7%、25.4%であった。IPMN 腺腫の p53 labeling index は IPMN 上皮内癌、IPMN 由来浸潤癌上皮内癌部、IPMN 由来浸潤癌浸潤部、通常型膵癌よりも有意に低値であった。（ $p < 0.0001$ ）。IPMN 上皮内癌と IPMN 由来浸潤癌上皮内癌部、IPMN 由来浸潤癌浸潤部、通常型膵癌の p53 labeling index の間には有意差は認めなかった。IPMN 手術切除例の 5 生率は IPMN 腺腫で 100%、IPMN 上皮内癌で 83.3%、IPMN 由来浸潤癌で 53.8%であり、通常型膵癌では 10.3%であった。IPMN 腺腫は IPMN 由来浸潤癌、通常型膵癌より有意に予後良好であったが（ $p < 0.05$ ）、その他の群間では予後に統計学的な有意差は認められなかった。 【結論】IPMN 上皮内癌は、MIB-1、p53 からみると細胞学的には浸潤癌と同等の性格を有しており、IPMN は上皮内癌のうちに手術するべきと考える。（1, 200 字以内）

平成 24 年 1 月 30 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 竹下 明子

論 文 題 目： 膵管内乳頭粘液性腫瘍の悪性度に関する臨床病理学的研究

論文審査員：主査審査員

本 山 第 一 

副審査員

吉 岡 厚 志 

副審査員

扇 田 喜 彦 

審査終了日：平成 24 年 1 月 26 日

〔 論 文 審 査 結 果 の 要 旨 〕

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN) は、粘液産生とファーター乳頭部の開大、膵管の拡張を特徴とする嚢胞性病変で、我が国でその疾患単位が確立され、世界に広がっていったものである。IPMN は、病理学的にさらに腺腫、上皮内癌、腺癌に分類され、腺腫から腺癌に至る段階的発癌機序が存在すると考えられている。しかしながら、IPMN については、どの段階で手術すべきかの明確な指針はこれまでなかった。竹下君は、手術の指針を確立していくためには、IPMN における腺腫、上皮内癌、腺癌それぞれの腫瘍としての性格をより明確にすることが重要であると考え、細胞増殖マーカー Ki-67 の発現状態、癌抑制遺伝子 *p53* の変異の指標となる p53 蛋白の過剰発現状態の面より腫瘍性格を明らかにすることを目的とし、免疫組織化学的に検討した。その結果、腺腫と上皮内癌との間で予後に有意の差は認められなかったものの、細胞増殖活性や遺伝子異常の面からは、上皮内癌は既に浸潤癌と同等の性格を有していることを見つけ、上皮内癌の段階で手術すべきとの結論を導き出した。審査委員会は、学位 (医学博士) 授与可の内容と認めた。