

主論文の要旨

**Immunohistochemical staining for IMP3 in patients
with duodenal papilla tumors: assessment of the
potential for diagnosing endoscopic resectability
and predicting prognosis**

十二指腸乳頭部腫瘍患者における IMP3 免疫組織化学染色：
内視鏡的切除可能性と予後予測の評価

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：石上 雅敏 准教授)

田中 浩敬

【緒言】

十二指腸乳頭部癌は、Oddi 括約筋への浸潤を認めた場合、9～42%にリンパ節転移があるとされる。一方、内視鏡的乳頭切除術は腺腫や Oddi 括約筋に浸潤のない早期の癌に対しては根治術として認められてきている。しかし、切除治療前の画像検査(超音波内視鏡検査(EUS)や管腔内超音波(IDUS))では Oddi 括約筋を越えた浸潤は診断可能であるが、Oddi 括約筋への浸潤の有無を診断することは不可能である。したがって、膵頭十二指腸切除術(PD)が乳頭部癌の標準治療とされているが、PD は侵襲が大きく、切除前に十二指腸乳頭部癌の Oddi 括約筋への浸潤の有無を診断することは臨床上有用である。Insulin-like growth factor 2 messenger RNA-binding protein 3(IMP3)は、癌胎児性タンパク質であり、悪性新生物の細胞増殖、癒着、腫瘍細胞の浸潤に関与していると報告されているが、その病理学的役割は不明である。他の癌種では IMP3 発現レベルと腫瘍の進行病期や臨床転帰との関連性、さらには腫瘍の良悪性鑑別診断などに有用であるとの研究成果が報告されている。しかし、IMP3 と十二指腸乳頭部腫瘍(PT)との関係性を評価した研究はない。本研究では、術前生検組織の IMP3 免疫組織化学染色で内視鏡的に切除可能な PT(Oddi 括約筋に浸潤のない癌及び腺腫)が診断可能かを評価し、副次評価項目として IMP3 の免疫組織化学的染色結果と予後との関係性を評価した。

【対象及び方法】

2012 年から 2018 年の間に、名古屋大学医学部附属病院で 151 人の PT 患者が治療を受け、その中から十分な病理学的評価及び予後のフォローアップができ、かつ、T 因子のばらつきがないように選択した 25 症例を対象とした(図 1)。外科的切除が 14 例、内視鏡的切除が 11 例だった。最初に、外科的または内視鏡的切除によって得られた標本における IMP3 免疫組織化学的染色の腫瘍内陽性細胞の割合、及び陽性細胞の分布を評価した。その結果を最終病理診断と比較し、IMP3 免疫組織化学的染色による深達度診断の精度を評価した。次に、術前に生検を行った同じ症例での 24 検体(別の病院で生検を行った T3 腺癌の 1 例を除外)の陽性細胞の割合を評価し、切除標本による診断成績と比較した。1 人の患者から複数の検体を生検した場合はもっとも高い IMP3 陽性細胞率を採用した。IMP3 陽性細胞率は 2 人の評価者が独立して評価した。

【結果】

25 症例の最終診断は腺腫 5 例、Oddi 括約筋浸潤がない腺癌(Tis 及び T1)5 例、Oddi 括約筋浸潤がある T1 腺癌 3 例、T2 腺癌 5 例、T3 腺癌 7 例であった。

切除標本の IMP3 陽性細胞率は腺腫で低く、腺癌では T 因子とともに増加する傾向が確認された(表 1 及び図 2)。IMP3 陽性細胞の分布は、背景組織が腺癌であるか腺腫であるかに関係なく、腫瘍内で比較的均一であった(図 3)。IMP3 陽性細胞率の中央値(範囲)は、内視鏡的乳頭切除術の適応となりうる 10 例と Oddi 括約筋浸潤がある 15 例で 5%(0-30%)と 20%(0-90%)であり、Oddi 括約筋への浸潤を伴う腺癌の患者で有意

に高かった ($P=0.0107$)。IMP3 陽性細胞率に基づく内視鏡的切除可能性の診断性能は、ROC 曲線で評価し曲線下面積 (AUC) は 0.8 であった。(図 4)。カットオフを 10% に設定した場合、その感度、特異度、及び精度は、それぞれ 73.3%、80%、80% だった。

同様に生検検体の IMP3 陽性細胞率も腺腫で低く、腺癌では T 因子とともに増加する傾向があり (表 1 及び図 2)、IMP3 陽性細胞率の中央値 (範囲) は、内視鏡的乳頭切除術の適応となりうる 10 例と Oddi 括約筋浸潤がある腺癌の 14 例でそれぞれ 5% (0–80%) と 55% (0–100%) であり、Oddi 括約筋への浸潤を伴う腺癌の患者で有意に高かった ($P=0.0228$)。IMP3 陽性細胞率に基づく内視鏡的切除可能性の診断性能は、ROC 曲線で評価し AUC は 0.78 であった (図 4)。カットオフを 10% に設定した場合、その感度、特異度、及び精度は、それぞれ 70%、78.6%、75% だった。

切除標本で IMP3 陽性細胞率が 10% 以上の 12 人の患者のうち 5 人が死亡し、IMP3 陽性細胞が高いことは、予後不良であることと有意に関連していた (ログランク検定、 $P=0.01$) (図 5)。

【考察】

本研究では生検検体で IMP3 の免疫化学的染色を行うことにより、現状の診断機器では診断不能である Oddi 括約筋浸潤の有無を 75% の精度で予測できる結果が得られた。IMP3 陽性細胞は腫瘍内に均一に存在し、腫瘍の表面から採取された生検検体でも評価可能であり、臨床的に非常に有用と考えられた。各症例の切除標本と生検検体の IMP3 陽性細胞率には同様の傾向が認められたが、1–3 個の生検検体の中で IMP3 陽性細胞率が最も高い検体を採用したため、生検検体は IMP3 陽性細胞率が高くなる傾向があった。画像診断が最も困難と考えられる Oddi 括約筋浸潤のある T1 腺癌の症例は 3 例のみであったが、3 例のうち 2 例は IMP3 細胞陽性率が高かった (0%、50%、70%)。IMP3 陽性細胞率が Oddi 括約筋浸潤があると高くなるメカニズムは不明のままであるが、他の癌種と同様に腫瘍の浸潤と IMP3 陽性細胞率の増加とは PT においても関連していると考えられた。

経過観察期間中に死亡した T3 腺癌患者の IMP3 陽性細胞率は高く (20%、80%、90%)、対照的に、生存している T3 腺癌患者では低かった (0%、5%、20%、30%)。予後に関してこの研究での多変量解析では有意な要因は認めなかった。IMP3 陽性細胞率は、他の癌種では予後不良と関連していると報告されており、PT でも IMP3 陽性細胞率は予後不良の予測因子となる可能性が示唆された。

この研究の結果は、生検検体を用いた病理診断に基づいて腺癌と診断された場合でも、IMP3 陽性細胞率が 10% 未満の場合、内視鏡的乳頭切除術を考慮できることを裏付けた。ただし、本研究にはいくつかの Limitation がある。遡及的な単施設の後ろ向き研究でありこと、症例数が少ないことが挙げられる (特に、Oddi 括約筋に浸潤を認める T1 腺癌の患者の数が少ない)。本研究の結果を確認するには、より多く症例を対象とした前向き研究が必要である。

【結語】

IMP3 陽性細胞率が高いことは、PT 患者の予後不良の予測因子である。本研究は、治療前の生検検体を使用し客観的に IMP3 陽性細胞率を評価することで、内視鏡的乳頭切除術の適応であるかどうかを判断できることを示した。