

分子病理学的解析による十二指腸上皮性非乳頭部腫瘍 の病態解明

名古屋市立大学大学院医学研究科

消化器・代謝内科学 講師 志村 貴也

1. 研究の背景・目的

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍（SNADET）の診断率はスクリーニング内視鏡施行例中、0.1-0.4%ととても稀な消化管腫瘍である(1)(2)。近年の内視鏡検査機会の増加や、内視鏡画像機器や診断能の進歩に伴い、SNADET、なかでも生物学的に内視鏡的切除術により根治が可能な腺腫に遭遇する機会が増えてきている。しかしながら、内視鏡件数が増加した今現在でも、十二指腸の癌はさらに稀であり、進行癌の予後は膵臓癌と同様に極めて悪い。

なぜ SNADET は少ないのか？という疑問は古くから問題提起されてはいるが、十二指腸の腺腫や早期癌・進行癌の症例数が限られていることから、他の消化器腫瘍と比較し研究報告数が極めて少なくいまだ不明であり、十二指腸癌の自然史についても全くわかっていない。十二指腸内には、膵液・胆汁が分泌されるとともに、胃液も混じることから他の消化管とは異なる複雑な環境が形成される。また、発生学的にも、十二指腸乳頭部口側は前腸由来であり、肛門側は中腸由来であることから部位により異なる発癌メカニズムも推測される。また、十二指腸固有のブルネル腺が粘膜深層から粘膜下層にみられ、これらは球部で発達しているが肛門側にいくに従い減少し、乳頭肛側では著明に減少する。以上のことから、十二指腸腫瘍の発生から癌化・進行までの経路は他の消化管とは異なる特有のメカニズムが存在することが予想される。

本研究の目的は、免疫組織化学染色により SNADET の粘液形質発現を解析し、SNADET の臨床像や臨床経過との対比を行い SNADET の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。

2. 方法

2007年1月から2020年2月までに、名古屋市立大学病院でSNADETと診断された98症例を対象に、腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織を使用し免疫組織化学的検討を行った。粘液形質として、MUC5ACまたはMUC6発現をみとめるものを胃型、MUC2またはCD10発現をみとめるものを腸型、胃型・腸型の両形質発現をみとめるものを胃腸混合型とした。さらに、内視鏡的に腫瘍内に観察される白色不透明物質（WOS）の形態に応じて、diffuse WOS・partial WOS・no WOSの3型に分類した。

3. 研究結果

（1）SNADET98病変中、4例（4.1%）が胃型、32例（32.7%）が胃腸混合型、62例（63.2%）が腸型であった。

（2）胃型腫瘍4例はすべて乳頭の口側（球部：3例、下行脚：1例）に局在し、胃型腫瘍は有意に球部に多く（75%）、胃腸混合型腫瘍は乳頭口側下行脚（37.5%）、腸型腫瘍は乳頭肛門側下行脚（62.9%）が最も多い局在部位であった。

（3）胃型ではno-WOS（100%）、胃腸混合型ではpartial WOS（59.4%）、腸型ではdiffuse WOS（54.8%）が最も高頻度のWOSのタイプであり、腸型形質の欠失とWOSの欠失所見の間には有意な相関関係をみとめた。

（4）胃型腫瘍および、WOSの欠失（partial WOSまたはno-WOS）を伴う腸型・胃腸混合型腫瘍は、他の腫瘍と比較し高頻度に高異型度腺腫/腺癌をみとめた。

（5）高異型度腺腫/腺癌は、CD10陽性SNADET（19.8%）と比較し、CD10陰性SNADET（57.1%）で高頻度にみとめた。

4. 考察

腸型腫瘍は十二指腸の下行脚以深で多く、胃型腫瘍は球部で高頻度であり、過去の報告と一致していた(3)(4)。また、腸型形質は、内視鏡で観察される腫瘍内のWOSの存在と相関していた。SNADETのWOSと粘液形質発現との検討については、過去に50例前後のSNADETに対する2つの報告をみとめるのみである(3)(5)。これら過去の報告でもWOSは腸型腫瘍に高頻度にみとめられたと報告されており、われわれの結果とおおむね一致した結果であるが、いずれの報告もWOSは単純な有無による2分類の検討であり、また一つの報告では胃腸混合型が検討されていない(3)。今回のわれわれの検討は、過去の報告より症

例数も約2倍と多く、粘液形質とWOSをより詳細に解析することにより、粘液形質とWOS所見との関連を示したことから、大変貴重な報告であると考え。さらに、われわれは、CD10発現の欠失が有意にSNADETの悪性化と関連していることを今回の検討によりはじめて見出し報告した。

5. 文献

1. Jepsen JM, Persson M, Jakobsen NO, Christiansen T, Skoubo-Kristensen E, Funch-Jensen P, et al. Prospective study of prevalence and endoscopic and histopathologic characteristics of duodenal polyps in patients submitted to upper endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* Jun;29(6):483-487. 1994
2. Batra SK, Schuman BM, Reddy RR. The endoscopic variety of duodenal villous adenoma - an experience with ten cases. *Endoscopy.* May;15(3):89-92. 1983
3. Akazawa Y, Ueyama H, Tsuyama S, Ikeda A, Yatagai N, Komori H, et al. Endoscopic and Clinicopathological Features of Superficial Non-Ampullary Duodenal Tumor Based on the Mucin Phenotypes. *Digestion.* Jun 9:1-8. 2020
4. Toba T, Inoshita N, Kaise M, Nomura K, Kuribayashi Y, Tanaka M, et al. Clinicopathological features of superficial non-ampurally duodenal epithelial tumor; gastric phenotype of histology correlates to higher malignant potency. *J Gastroenterol.* Jan;53(1):64-70. 2018
5. Toya Y, Endo M, Akasaka R, Urushikubo J, Gonai T, Asakura K, et al. Clinicopathological Features and Magnifying Chromoendoscopic Findings of Non-Ampullary Duodenal Epithelial Tumors. *Digestion.* 97(3):219-227. 2018

6. 論文発表

Fukusada S, **Shimura T (corresponding author)**, Iwasaki H, Okuda Y, Katano T, Nishigaki R, Ozeki T, Kitagawa M, Nishie H, Tanaka M, Ozeki K, Kubota E, Tanida S, Kataoka H. Relationship between Immunophenotype and Clinicopathological Findings for Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumor. *Digestion*. Apr 1:1-8. 2021