

京都大学	博士（医 学）	氏 名	伊 藤 達 雄
論文題目	The distribution of atypical epithelium in main-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (主膵管型膵管内乳頭粘液性腫瘍における異型上皮の分布)		
(論文内容の要旨)			
【はじめに】 膵嚢胞性疾患は現在までに嚢胞性粘液腫瘍と膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal papillary mucinous neoplasms: IPMN)に分類されており、どちらも手術の対象である。IPMN はその形態学的特徴から主膵管型、分枝膵管型、混合型に分類されている。その中でも主膵管型 IPMN は悪性化の頻度が高く切除の対象と考えられているが、その切除術式については議論がある。国際診療ガイドラインにおいても明確な基準は示されていない。悪性病変のみを切除することが理想であるが、その分布を術前に正確に予想することは難しい。病変が膵全体に広がっていると診断される症例では膵全摘術が選択されるが、膵全摘術は quality of life(QOL)の低下を招く場合がある。主膵管型 IPMN に対する手術術式を検討する基礎資料を得るため、膵全摘術を行った症例で病理学的に病変の分布を詳細に調査した。 【対象と方法】 2002 年から 2009 年の間に術前に主膵管型 IPMN と診断され、京都大学医学部附属病院で膵全摘術を施行し、術後診断でも主膵管型 IPMN と診断された症例。術前の病変の拡がりには CT、MRI、US、EUS で評価した。主膵管径は CT または MRCP で計測した。臨床経過および検査結果は診療録で調査した。全膵を 7mm 以下の間隔で切り出して標本を作製し、WHO の基準に従い病理診断を行った。各切片で最も進んだ病変の拡がりを図示した。 【結果】 対象は 23 例。女性 8 例、男性 15 例で平均年齢は 66.8 歳であった。全例で膵全体にわたる膵管拡張が術前の画像検査で認められ、主膵管の最大径の平均は 17.1±10mm であった。18 例に carcinoma 以上の病変が認められ、そのうち 8 例は invasive carcinoma を含んでいた。また、1 例ではリンパ節転移が認められた。Carcinoma ではない 5 例は borderline の病変が膵内に広く分布していた。全例で主膵管と分枝膵管の両方に病変が存在していた。多くの症例で同一切片上に adenoma から carcinoma まで様々な病変が存在しており、悪性病変の間に病変の存在しない部分が認められる症例もあった。各群間の年齢に差は認められなかった。 術後の経過は順調であり、術後 follow up 期間は 31.8 ±24 か月間で、リンパ節転移を伴う浸潤癌であった 1 例を除き再発も認めていない。全例でインスリンの投与を必要としており、直近のインスリン投与量の平均値は 22.7 ± 9 IU/day、HbA1c は 7.4 ± 1%であった。全例で社会生活が維持されており、QOL は保たれていた。 【考察】 主膵管型 IPMN は手術の対象と考えられており、そのうち 60～92% が悪性病変であり、3 分の 2 が浸潤癌であると報告されている。拡張した膵管や壁在結節は悪性病変の存在を示唆するものとされており、切除すべき対象ととらえられているが、拡張や壁在結節の無い部位にも悪性病変が存在することが報告されている。術前に病変の拡がりを予想することは難しく、膵管拡張が全膵にわたるような症例では膵全摘術が選択される。			

術中迅速病理診断は切除線を決定するのに有用であるが、離れた部位にある悪性病変の存在を予測することはできず、残存膵に悪性病変が存存しているかどうかを知ることは難しい。多くの切片で adenoma から carcinoma までの病変が混在しており、悪性病変の間に正常上皮の部分が存在しているものもみられた。このような症例で限られた範囲の膵切除を行うと、悪性病変が残存することとなる。術前診断や術中診断で悪性病変の拡がりを正確に診断することは困難である。 予後は良好であり、リンパ節転移を認めた 1 例を除き再発を認めていない。病変を完全に切除することで予後の延長に寄与した可能性がある。 IPMN の自然史は完全には明らかではないが、adenoma から carcinoma へと変化すると考えられている。可能な限り膵臓を温存すべきであることに異論はないが、膵全体に病変が広がっている主膵管型 IPMN に対しては膵全摘術が選択されるべきである。			
(論文審査の結果の要旨) 膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）は主膵管型と分枝膵管型に分類され、その中でも主膵管型は悪性の頻度が高いため、手術切除の対象になっている。現在までに主膵管型に対する術式選択について明確な指針はなく、病変が膵全体に及ぶと考えられる場合は膵全摘術が選択されてきた。申請者らは、術式選択の根拠となる資料を得るため、主膵管型 IPMN の膵全摘例 23 例について全切除切片の病理診断を行い、その病変分布を詳細に検討し、また手術患者の術後経過について調査した。 病理診断を行い作成した病変分布図によると、膵全体に adenoma から carcinoma までの病変が広く分布しており、それらの病変が混在していた。病変と病変の間に正常上皮が介在するいわゆる skip lesion もみられ、術前に悪性病変の存在を正確に予測することは困難であることが示された。術後経過についての検討では、リンパ節転移を認めた 1 例以外、生命予後は良好であった。膵全摘術を受けた患者は糖尿病を発症したが、insulin 療法によって安定した HbA1c 値が得られた。軽度の低血糖発作以外に重篤な合併症はなく、良好な社会生活が保たれていた。 これらのことから、膵全体に病変が広がっている主膵管型 IPMN に対しては、膵全摘術が選択されるべきであると結論付けている。			
以上の研究は主膵管型 IPMN の治療法の進歩に貢献し、膵臓外科学の発展に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医 学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 4 年 2 月 1 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			