

論文内容要旨

Immunohistological evaluation of mismatch repair
deficiency in pancreatic ductal adenocarcinoma
treated with surgical resection

(膵癌切除例におけるミスマッチ修復機能欠損の
免疫組織学的評価)

Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences,
27(7):421-428,2020.

主指導教員：高橋 信也教授
(医系科学研究科 外科学)

副指導教員：檜山 英三教授
(自然科学研究支援開発センター 生命科学)

副指導教員：上村 健一郎准教授
(医系科学研究科 外科学)

大塚 裕之

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景：膵癌は予後不良な疾患である。外科的切除が膵癌根治には必要であるが、それだけでは高頻度に再発し予後は厳しいものであった。FOLFIRINOX 療法や GA 療法など強力な化学療法や化学放射線療法など集学的治療の研究が進み、その治療成績は向上しつつあるがまだまだ満足できるものではなく、新たな治療の必要性も指摘されている。

近年ではミスマッチ修復機能欠損 (deficient mismatch repair: dMMR) した癌腫に対して臓器横断的に抗 PD-1 抗体薬が使用可能となり、様々な癌腫で高い治療効果を示している。小数例ながら dMMR 膵癌においてもその有用性が示唆されている。しかし、膵癌における dMMR 発現頻度や臨床病理学的特徴に関するまとまった報告は少なく、中でも日本人に関する報告はほとんどない。今回我々は日本人膵癌患者における dMMR 発現頻度と、その臨床病理学的所見を検索し、欧米人と比較し頻度や臨床病理学的所見に特徴がないかを検索することを目的とし本研究を行った。

方法：当院で 2002 年 5 月から 2019 年 3 月までに膵癌に対して手術を行った患者を対象とし後方視的に検討した。dMMR 患者から得られたデータを解析しミスマッチ修復機能が保たれている (proficient mismatch repair: pMMR) 患者と比較して臨床病理学的特徴やその予後を比較して検討した。生存期間の解析は 2019 年 12 月までの期間で行い、術後 90 日以内に死亡した症例は除外し無再発生存期間 (recurrence free survival: RFS) や全生存期間 (overall survival: OS) を評価した。本研究は広島大学倫理委員会にその研究内容を提出し、承認を得ている (E-1804)。

dMMR の判定は免疫組織化学染色検査で行った。当科で行った手術標本で、主な膵癌腫瘍組織パラフィンブロック検体を用いて、マイクロトームで 4 μ m ずつの切片を作成し MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の発現を免疫組織化学染色検査で調べ、いずれかの抗体に染色されないものが欠損した MMR タンパク質と判定し dMMR の有無の判定を行った。

結果：400 例に関して検討し、うち 5 例 (1.3%) で dMMR を認めた。2 例で MLH1 の欠損、2 例で PMS2 の欠損、そして 1 例で MSH2 の欠損を認めた。また 1 例はリンチ症候群であった。切除可能性分類では UR-LA 1 例、BR-A 1 例、R 3 例であった (NCCN ガイドライン 2019 年第 3 版)。dMMR 群と pMMR 群の臨床病理学的所見の比較では、組織型において dMMR 群で分化度が高い傾向にあった ($p=0.03$)。

生存期間の解析では合併症で術後 90 日以内に死亡した症例を除いた 391 例に対して検討を行った。両群間で RFS に有意差は認めなかった (median RFS: dMMR not reached vs pMMR 32.9 months, $p=0.268$)。OS においても両群間で有意差は認めなかった (median OS: dMMR not reached vs pMMR 44.9 months, $p=0.173$)。dMMR 群の 5 例中 3 例で生存中であり、死亡した 1 例も 75 か月の生存期間を得ていた。もう 1 例は UR-LA 症例であり、生存期間は 11.3 か月であった。

考察：本研究では日本人膵癌患者における dMMR の発現率は 1.3%であったが、これは欧米の諸家の報告と同程度のものであった。この結果から dMMR の発現頻度には人種特異的なものはないと考えられた。また、本邦の以前の報告で dMMR の発現頻度が 15.5～17.4%と高いものが報告されているが、これは症例数が少ないことや検査方法の違いが影響していると考えられた。

dMMR 患者は小数例である影響もあっても有意差は見られないものの、pMMR 患者と比較して予後が良い傾向にあった。本研究では dMMR 患者 5 例中 3 例が生存中であり、死亡した 1 例も 75 か月の生存を認めている。また残りの 1 例も UR-LA であるが、11 か月の生存を認め pMMR 患者と比較して予後良好な可能性が示唆された。諸家の報告でも同様に dMMR 患者の良好な成績が報告され予後良好な可能性が示唆されているが、まだまだ少数例でのものであり今後の症例の蓄積が必要と考えられた。

結語：日本人と欧米人の膵癌における dMMR 発現頻度は同程度で稀である。dMMR 患者の予後は比較的良好であるが、pMMR 患者と比較するとその予後に有意差は認めなかった。