



Lobularity rather than hyperechoic foci/stranding on endoscopic ultrasonography is associated with more severe histological features in chronic pancreatitis

猪股, 典子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8885号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490110>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Lobularity rather than hyperechoic foci/stranding on endoscopic ultrasonography is associated with more severe histological features in chronic pancreatitis

背景膵の超音波内視鏡所見である分葉エコーは点状/索状高エコーと比較してより進行した慢性膵炎の病理組織学的特徴を反映している

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

消化器内科学

(指導教員：児玉 裕三教授)

猪股 典子

【背景】

慢性膵炎は、「遺伝的、環境的、あるいはその他の危険因子を有し、膵実質の損傷やストレスに対して持続的に病的な反応を示す膵臓の病的線維性炎症症候群」と定義される。慢性膵炎は進行すると、重度の慢性疼痛、外分泌および内分泌の膵機能不全や膵癌の発生を引き起こし、結果として生活の質や予後の低下につながる。慢性膵炎の多くは、不可逆的な膵機能不全を呈する進行した状態で診断され、膵機能改善のための有効な治療法がない。そのため、慢性膵炎の生命予後を改善するためには、より早い段階からの医療介入が極めて重要である。しかし、この早期の慢性膵炎を拾い上げる確立したバイオマーカーや検査モダリティはいまだ存在しない。

近年、Rosemont 分類、および本邦の慢性膵炎臨床診断基準 2019 (DC2019) において、慢性膵炎の診断に有用な超音波内視鏡検査 (EUS: endoscopic ultrasonography) 所見が報告されている。膵実質に存在する音響効果を伴わない点状の高エコーや細い線状の高エコーは点状/索状高エコーと定義され、膵実質の連続する分葉状変化は分葉エコーと定義され、これら 2 つの超音波内視鏡所見は慢性膵炎、特に早期の慢性膵炎に特徴的とされている。既報では、点状・索状高エコーや分葉エコーなどの EUS 所見は、膵実質の線維化や膵腺房細胞の萎縮などの慢性膵炎に特徴的な病理組織像との関連性が示唆されている。しかし、実臨床では、慢性膵炎を理由に手術を行う症例は少なく手術検体が得られにくいことからいずれも少数例での検討であり、EUS 所見と慢性膵炎の病理組織像の関連性の検討は十分に行われていない。

また、実臨床においては、膵疾患や胆道疾患に対して超音波内視鏡検査を施行することが多いが、点状/索状高エコーや分葉エコーは慢性膵炎の定義を満たさない患者においても認められる。さらに、既報では、膵疾患と関連なく EUS を施行された患者の約 17% において、点状/索状高エコーや分葉エコーなどの EUS 所見が認められたとも報告されている。このように点状/索状高エコーや分葉エコーは正常人や早期の慢性膵炎においても認める所見である可能性がある。

そこで今回我々は、より多くの手術検体が得られやすい膵疾患や胆道疾患での手術検体を用いて、術前に施行した背景膵の EUS 所見と慢性膵炎の組織学的所見との関連を明らかにすることを目的として、200 例以上の切除検体を用いた大規模な後ろ向き研究を行った。

【方法】

2010 年から 2020 年に当院で膵切除術を行なった胆膵疾患 221 例において、術前の膵実質の EUS 所見と手術標本での病理組織像を比較し、後方視的に解析した。臨床情報として、年齢、性別、BMI、糖尿病の有無、飲酒量 (60g/日未満または 60g/日以上)、喫煙歴 (never、former、current smoker) のデータを収集した。

EUS 所見は、慢性膵炎臨床診断基準 2019 に従って、膵実質所見である点状または索状高エコーと分葉エコーについて評価した。EUS の評価は病理所見と評価部位を一致させるた

めに膵体部で行なった。評価方法に関しては、臨床情報を知らない内視鏡医 2 名が EUS 画像を評価した。本検討における EUS 評価者間の一致率 (IOR: interobserver reliability) は、点状または索状高エコーが κ 係数 0.74、分葉エコーが κ 係数 0.66 と従来の報告よりも高かった。

病理所見に関しては、膵実質の組織像 (線維化、炎症細胞浸潤、膵腺房細胞の萎縮) の評価を EUS 評価部位と一致させるため、切除断端 (膵体部付近) で行ない、腫瘍からは 1~6 cm 離れた箇所でも評価した。各所見については、臨床情報を知らない状態 2 名の病理医が評価し、その程度に応じて Grade 0~3 (0: 所見なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度) の 4 つに分類した。評価者間の一致率は、線維化が κ 係数 0.93、炎症細胞浸潤が κ 係数 0.87、膵萎縮が κ 係数 0.89 と高い一致率であった。

主要評価項目は、EUS の膵実質所見 (点状または索状高エコー、分葉エコー) と組織学的特徴 (膵実質線維化、炎症、萎縮) との関連性であり、EUS 所見なし、点状または索状高エコー、分葉エコーの順序で背景膵の病理所見が進行しているかどうかを評価するために、単変量及び多変量の順序ロジスティック解析を用いて解析した。年齢、性別、BMI、糖尿病の有無、飲酒量、喫煙状況を交絡因子として調整し解析を行なった。

【結果】

点状・索状高エコー、分葉エコーのいずれの所見も認めない症例 (EUS における正常膵の症例) が 87 例、点状・索状高エコーのみを認める症例が 89 例、点状・索状高エコー、分葉エコーの両所見を認める症例は 45 例であった。また、分葉エコーを認める症例は全例で点状・索状高エコーを有していた。患者背景と EUS 所見の関連性については、喫煙歴のある患者と膵頭部癌、遠位胆管癌患者において、EUS 所見を有する割合が有意に高かった。

背景膵の病理所見である膵実質の線維化、炎症細胞浸潤、膵腺房細胞の萎縮はそれぞれ正の相関が観察され (線維化と炎症の関連性: $r = 0.581$, $P < 0.001$; 炎症と萎縮の関連性: $r = 0.641$, $P < 0.001$; 萎縮と線維化の関連性: $r = 0.604$, $P < 0.001$)、これらの病理所見は相互に関連していることが明らかとなった。

背景膵の病理学的な線維化に関しては、EUS 所見で点状・索状高エコー、分葉エコーのいずれの所見も認めない 87 例は、62 例 (71.3%) で線維化を認めず、20 例 (23.0%) で軽度の線維化を認め、多くの症例において軽度の線維化までに留まる病理所見であった。それに比して、点状/索状高エコーを認めた 89 例では、32 例 (36.0%) で線維化を認めなかったが、44 例 (36.0%) で軽度の線維化、11 人 (12.3%) で中等度の線維化を認め、軽度から中等度の線維化を認める症例が増加していた。さらに、分葉エコーにおいては、45 例のうち線維化を認めない症例が 4 例 (8.9%) と少なく、軽度、中等度、高度の線維化を認める症例が 26 人 (57.8%)、8 人 (17.8%)、7 人 (15.5%) とさらに高度の線維化を有する割合が増加していた。炎症細胞浸潤や膵萎縮についても線維化と同様の結果であった。これらの結果から、EUS が正常 (EUS 所見なし)、点状/索状高エコー、分葉エコーの順に、病理学的な

線維化、炎症細胞浸潤、膵萎縮の程度が高くなっていた。

さらに、EUS 所見と病理所見の関連性を多変量解析にて検討するために、多変量順序ロジスティック回帰分析を行なった。その結果、EUS 所見が正常、点状・索状高エコー、分葉エコーの順に、それぞれの病理所見を有する割合が有意に増加していることが明らかとなった（線維化：点状/索状エコーあり，EUS 所見が正常に対するオッズ比 [95%信頼区間] = 4.2 [2.2-7.9]，分葉エコーあり，オッズ比 [95%信頼区間] = 24.0 [7.8-74.0]，P for trend < 0.001，炎症細胞浸潤：点状/索状エコーあり，オッズ比 [95%信頼区間] = 3.5 [1.7-7.2]，分葉エコーあり，オッズ比 [95%信頼区間] = 16.1 [6.6-39]，P for trend < 0.001、膵萎縮：点状/索状エコーあり，OR [95%CI] = 2.9 [1.6-5.4]、分葉エコーあり，オッズ比 [95%信頼区間] = 14.5 [5.2-40.4]，P for trend < 0.001）。

【考察】

本研究では、EUS 所見（点状/索状高エコー、分葉エコー）と病理組織所見（線維化、炎症細胞浸潤、膵萎縮）に相関関係があること、及び、分葉エコーは点状・索状高エコーよりも進行した病理組織所見を反映していることが示された。さらに膵実質の EUS 所見は、慢性膵炎の進行に伴い、正常から点状/索状高エコー、分葉エコーの順に変化する可能性があることが示された。本研究の強みは、膵実質の EUS 所見を 200 例以上の患者で評価し、そのサンプルサイズが同様の研究の中で最大となったことである。

膵癌や自己免疫性膵炎など膵疾患がない患者においては、膵切除や生検などの適応がないため、膵臓の組織学的評価を行うことは難しい。これまでの報告では、手術や解剖を受けた慢性膵炎患者や犬の慢性膵炎モデルを対象に、EUS 所見と背景膵の線維化との相関が示されてきた。これらはいずれも 100 例以下の患者を対象とした小規模な研究であった。本研究では、EUS と膵切除術を受けた膵胆道系腫瘍の患者から手術標本を取得することで、200 例以上の患者で EUS 所見と組織学的特徴を比較することが可能となり、膵実質の EUS 所見と膵線維化、炎症細胞浸潤、膵萎縮などの組織学的特徴との良好な相関を明らかにした。特に点状/索状高エコーは軽度の組織学的所見、分葉エコーはより高度の組織学的所見を反映することから、膵実質の EUS 所見は、早期の慢性膵炎を診断するための有益なマーカーとなり得る可能性があると考えられる。

また EUS 所見については、慢性膵炎臨床診断基準 2009 において世界で初めて早期の慢性膵炎の診断基準が設定され、1)蜂巣状分葉エコー、2)不連続な分葉エコー、3)点状高エコー、4)索状高エコー、5)嚢胞、6)分枝膵管拡張、7)膵管辺縁高エコーの 7 項目の EUS 所見が早期の慢性膵炎に特徴的な所見とされた。しかし、これら EUS 所見の解釈は術者により異なり、EUS 評価者間の一致率 (IOR: interobserver reliability) の低さが問題視されていた。慢性膵炎臨床診断基準 2019 では、この点を含め、早期慢性膵炎に特徴的な EUS 所見は 1)点状または索状高エコー、2)分葉エコー、3)主膵管境界高エコー、4)分枝膵管拡張の 4 項目に統合・改訂がなされた。この改訂により診断が簡便化され、IOR は上昇し、検査者間

でのよりばらつきの少ない診断が可能となった。本研究においても、EUS 所見の IOR は高く、実臨床でも十分に応用できると考えられた。

【結論】

膵実質の EUS 所見（点状/索状高エコー、分葉エコー）は、慢性膵炎の病理所見（線維化、炎症細胞浸潤、膵萎縮）と関連を認めた。さらに、分葉エコーは点状/索状高エコーと比較してより進行した病理所見を反映している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨									
受 付 番 号	甲 第 3380 号	氏 名	猪股 典子						
論 文 題 目 Title of Dissertation	Lobularity rather than hyperechoic foci/stranding on endoscopic ultrasonography is associated with more severe histological features in chronic pancreatitis 背景膵の超音波内視鏡所見である分葉エコーは点状/索状高エコー と比較してより進行した慢性膵炎の病理組織学的特徴を反映してい る								
審 査 委 員 Examiner	<table border="0"> <tr> <td>主 査 Chief Examiner</td> <td>尾 藤 祐 子</td> </tr> <tr> <td>副 査 Vice-examiner</td> <td>篠 山 隆 司</td> </tr> <tr> <td>副 査 Vice-examiner</td> <td>柳 本 泰 明</td> </tr> </table>			主 査 Chief Examiner	尾 藤 祐 子	副 査 Vice-examiner	篠 山 隆 司	副 査 Vice-examiner	柳 本 泰 明
主 査 Chief Examiner	尾 藤 祐 子								
副 査 Vice-examiner	篠 山 隆 司								
副 査 Vice-examiner	柳 本 泰 明								

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景】慢性膵炎は重度の慢性疼痛、膵機能不全や膵癌を引き起こし生活の質や予後の低下に繋がり、進行した状態で診断されるため早期介入が重要であるが、早期慢性膵炎診断のバイオマーカーや検査モダリティは存在しない。

近年 Rosemont 分類および本邦の慢性膵炎臨床診断基準 2019 (DC2019) にて、慢性膵炎診断に有用な超音波内視鏡検査 (EUS: endoscopic ultrasonography) 所見が報告されている。膵実質の音響効果を伴わない点状・細い線状の高エコーは点状/索状高エコー、膵実質の分葉状変化は分葉エコーと定義され、これらの超音波内視鏡所見は早期慢性膵炎に特徴的とされる。既報で EUS 所見と慢性膵炎の病理組織像との関連が示唆されるが、十分な検討は行われていない。

今回、術前の背景膵の EUS 所見と慢性膵炎の組織学的所見との関連を明らかにすることを目的に、膵胆道系腫瘍での手術検体を用いた大規模後ろ向き研究を行った。

【方法】2010-2020 年に当院で膵切除術を行った胆膵疾患 221 例を対象とし、術前膵実質の EUS 所見と手術標本の病理組織像を後方視的に解析した。臨床情報は年齢、性別、BMI、糖尿病の有無、飲酒量、喫煙歴のデータを収集した。

EUS 所見に関して、慢性膵炎臨床診断基準 2019 に従い膵実質の点状/索状高エコーと分葉エコーにつき、臨床情報を知らない内視鏡医 2 名が膵体部の EUS 画像を評価した。本検討での EUS 評価者間の一致率 (IOR: interobserver reliability) は点状/索状高エコーが κ 係数 0.74、分葉エコーが κ 係数 0.66 と高かった。

病理所見に関して、腫瘍から 1~6 cm 離れた部位の膵実質切除断端の組織像 (線維化、炎症細胞浸潤、膵腺房細胞の萎縮) の評価を臨床情報を知らない 2 名の病理医にて行い、Grade 0~3 (0: 所見なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度) に分類した。評価者間の IOR は線維化が κ 係数 0.93、炎症細胞浸潤が κ 係数 0.87、膵萎縮が κ 係数 0.89 と高かった。

主要評価項目は EUS の膵実質所見 (点状/索状高エコー、分葉エコー) と組織学的特徴 (膵実質線維化、炎症、萎縮) との関連性とし、EUS 所見なし、点状/索状高エコー、分葉エコーの順序で、背景膵の病理所見の進行度の評価目的に単変量・多変量の順序ロジスティック解析を行った。年齢、性別、BMI、糖尿病の有無、飲酒量、喫煙状況を交絡因子として調整した。

【結果】点状/索状高エコー、分葉エコーのいずれも認めない症例が 87 例、点状/索状高エコーのみを認めた症例が 89 例、点状/索状高エコー、分葉エコーの両者を認めたのは 45 例であった。

背景膵の病理学的評価では EUS 所見で点状/索状高エコー、分葉エコーのいずれも認めない 87 例のうち 62 例で線維化を認めず、20 例で軽度の線維化を認めた。点状/索状高エコーを認めた 89 例では 44 例で軽度の線維化、11 例で中等度の線維化を認めた。分葉エコーでは、軽度、中等度、高度の線維化を認める症例が 26 例、8 例、7 例と高度線維化を有する割合が増加した。炎症細胞浸潤や膵萎縮も線維化と同様の結果で、EUS 所見が正常、点状/索状高エコー、分葉エコーの順に、病理学的な線維化、炎症細胞浸潤、膵萎縮の程度が高くなった。EUS 所見と病理所見の関連性につき多変量順序ロジスティック回帰分析を行った結果、EUS 所見が正常、点状/索状高エコー、分葉エコーの順に病理所見を有する割合が増加した。

【考察】本研究では、EUS 所見と病理組織所見の相関関係があること、分葉エコーが進行した病理組織

所見を反映することが示された。膵実質の EUS 所見は、慢性膵炎の進行に伴い正常、点状/索状高エコー、分葉エコーの順に変化し、膵実質の EUS 所見が早期の慢性膵炎診断の有益なマーカーとなる可能性が考えられた。本研究の強みは、膵実質の EUS 所見を 200 例以上の患者で評価したことである。

慢性膵炎臨床診断基準 2009 では EUS 評価者間の IOR の低さが問題視された。慢性膵炎臨床診断基準 2019 では早期慢性膵炎に特徴的な EUS 所見が 1)点状/索状高エコー、2)分葉エコー、3)主膵管境界高エコー、4)分枝膵管拡張の 4 項目に改訂され IOR が上昇し検査者間のばらつきの少ない診断が可能となったが、本研究でも EUS 所見の IOR は高く実臨床で応用可能と考えられた。

【結論】膵実質の EUS 所見は、慢性膵炎の病理所見と関連を認めた。分葉エコーは点状/索状高エコーと比較してより進行した病理所見を反映している可能性が示唆された。

本研究は、慢性膵炎の EUS 所見が病理組織学的特徴を反映することを明らかにするため、221 例の手術検体を用いた病理学的検討を大規模に行った後方視的研究である。EUS 所見が早期の慢性膵炎の有益な診断法となる可能性につき重要な知見を得たものとして価値のある業績であると認める。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。