



Temporal progression of pancreatic cancer computed tomography findings until diagnosis: A large-scale multicenter study

権田, 真知

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8979号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492488>

※ 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

Temporal progression of pancreatic cancer computed tomography
findings until diagnosis: A large-scale multicenter study

膵癌の診断前 CT 画像における特徴的所見の経時的変化:

大規模多施設共同研究

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)

権 田 真 知

【背景】

膵癌は最も致死的な癌の1つである。膵癌の80%以上が進行した病期で診断されており、予後改善のためには早期発見が不可欠である。しかし、膵癌を早期にスクリーニングする方法は未だ確立されていない。膵癌を診断するためのコンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴胆管膵管撮影(MRCP)、内視鏡検査などの画像診断の精度が向上しているにも関わらず、膵癌の5年生存率は依然として10%未満である。その主な理由は、早期の膵癌の特徴的画像所見とそれらの所見の経時的な変化が明確になっていないためである。

近年、膵癌の初期の徴候として、CT画像上の限局性膵萎縮(膵実質の限局性のくびれ所見)と主膵管拡張が注目されている。いくつかの既報では、膵癌患者の診断前CT画像において、限局性膵萎縮が正常対照群よりも高頻度に観察されることが報告されている。しかし、対象症例数が少ないことや画像所見の客観性の欠如などにより、膵癌を示唆する所見の正確な頻度や進行については完全には解明されていない。

そこで我々は、300例以上の膵癌症例の診断時および診断前過去画像所見を用いて大規模な多施設共同後方視的研究を実施した。この研究の目的は、診断前過去画像における膵癌を疑う所見の正確な出現頻度と各所見の時間的進行を明らかにすることである。

【方法】

この多施設観察研究は、KPEC (Kobe University Pancreatobiliary Endoscopic Club) 研究グループの17施設で、2015年4月から2022年3月までに病理組織学的に通常型膵管癌と診断された患者を組み入れた。特殊型膵癌や切除後の再発症例は除外した。膵癌と診断される少なくとも6ヵ月以上前に、単純あるいは造影の腹部CTが撮像されている症例を研究対象とした。

各症例の臨床情報は、年齢、性別、膵癌の家族歴、腫瘍の大きさと部位、病理組織型、およびUICCの病期分類(第8版)、過去の腹部CT検査の回数、時期、撮像目的について収集した。

診断前に撮像された全てのCT画像で膵癌を疑う所見を認めるかを評価した。所見は既報に基づき、限局性膵萎縮、主膵管拡張、膵腫瘍または膵腫大、貯留嚢胞、膵周囲炎症、および主膵管狭窄の6項目とした。膵臓読影を専門とする経験21年の放射線科医1人と、経験23年および11年の消化器内科医2人の計3人がそれぞれ独立して画像の評価を行った。評価者は膵癌症例であることは把握していた。3人の判断が異なる場合は、コンセンサスが得られるまで議論して最終的な所見の確定を行った。

【結果】

対象期間の 7 年間に通常型膵管癌と診断された症例は 1832 例であった。そのうち膵癌診断の 6 ヶ月以上前に腹部 CT の撮影歴がある症例は 320 例(17.5%)であり、以後の解析対象とした。過去に CT 撮像を行った目的は、他臓器癌の術後サーベイランス 86 例、膵以外の疾患の精査 86 例、腹部症状の精査 41 例、スクリーニング 38 例、膵疾患の精査 28 例、糖尿病精査 17 例、腫瘍マーカー高値の精査 5 例、不明 19 例であった。

320 例の年齢中央値は 73.7 歳(29-96 歳)で、189 人(59.1%)が男性であった。膵癌の家族歴を 9 例に認め、209 例は家族歴なし、102 例は不明であった。腫瘍径の中央値は 26.2mm(0-75mm)であった。腫瘍部位は 164 例(51.3%)が膵頭部で、156 例(48.7%)が膵体部もしくは膵尾部であった。病理組織型については、143 例(44.7%)が高分化または中分化腺癌、43 例(13.4%)が低分化腺癌、134 例(41.9%)が不明であった。診断時の UICC 臨床病期は 0、Ia、Ib、IIa、IIb、III、IV はそれぞれ 7 例、83 例、71 例、6 例、24 例、59 例、70 例であった。

320 例中 153 例(47.8%)に、診断前の CT 検査で膵癌を疑う何らかの所見を認めた。その所見の内訳は限局性膵萎縮 85 例(26.6%)が最も多く、次いで主膵管拡張 36 例(11.3%)、膵腫瘍または腫大 22 例(6.9%)、貯留嚢胞 16 例(5.0%)、膵周囲炎症 12 例(3.8%)、主膵管狭窄 6 例(1.9%)であった。各所見の平均出現時期は、それぞれ診断の 2.7 年前(0.5-8.9)、1.1 年前(0.5-2.2)、0.8 年前(0.5-2.1)、0.9 年前(0.5-2.4)、0.9 年前(0.5-1.9)、1.0 年前(0.6-2.3)であった。Fleiss' kappa 値による評価者間の信頼性は中程度からほぼ完全であった。

診断前の CT で膵癌を疑う所見がある群とない群について臨床的特徴を比較した。年齢、性別、膵癌の家族歴、腫瘍の大きさ、臨床病期、T 因子、病理分化度は両群間で有意差を認めなかった。しかし、腫瘍部位が膵体部・尾部の症例では、膵癌を疑う所見が有意に多かった。また CT 撮影条件に偏りがあるかどうかを調査したが、CT 検査の回数、造影、スライス厚において両群間で有意差は認めなかった。

次に、各所見が出現する時期について解析を行った。診断時を基準として 7 つの期間に分類し、全体で 585 件の CT 検査がこの評価に含まれた。膵頭部癌は 302 件、膵体部・尾部癌は 283 件であった。膵癌を疑う何らかの所見は、診断の 0.5 年以上 1 年未満前の期間では 66/107(61.7%)と最も多く認められた。診断の 10 年以上前はいずれの所見も見られなかった。限局性膵萎縮は、診断の 3 年以上前の CT でも観察されうる最も頻度の高い所見であった。膵頭部癌では、膵癌を疑う所見を 0.5 年以上 1 年未満および 1 年以上 2 年未満前の CT で 29/58(50.0%)および 19/71(26.8%)で認め、膵体部癌・尾部癌では 37/49 例(75.5%)および 52/84 例(61.9%)に認めた。いずれの期間においても膵体部癌・尾部癌では膵頭部癌に比べて、膵癌を疑う所見が高い頻度で観察され、特に限局性膵萎縮が多く認められた。

診断前の CT で膵癌を疑う所見を認めた 153 例の解析では、限局性膵萎縮が最も頻度が高く、最も早く出現する所見であった。限局性膵萎縮と主膵管拡張が見られた症例では、限局性膵萎縮が先に出現し、その後あるいは同時に主膵管拡張が見られ、逆に主膵管拡張が限局性膵萎縮に先行する症例は認めなかった。膵頭部癌の症例では、膵体部癌・尾部癌よりも限局性膵萎縮の頻度が有意に低かった(10.4% vs 43.6%, $p<0.001$)。さらに、診断までの各所見の出現時間は、膵頭部癌の方が膵体部・尾部癌に比べて短い傾向があった。

次に、診断前 CT で限局性膵萎縮、あるいは主膵管拡張を認めた症例の所見の経時的变化について解析した。限局性膵萎縮が見られたほぼ全症例において萎縮の程度は経時的に進行するが、診断時には腫瘤が萎縮領域を占めて萎縮は認めなくなっていた。一方、主膵管拡張は診断時に至るまで経時的に拡張の進行を認めた。

【考察】

300 例以上の膵癌の診断前 CT 画像を対象とした今回の多施設共同研究では、限局性膵萎縮と主膵管拡張を 26.6%と 14.4%で認めた。限局性膵萎縮は先行の小規模研究において、膵癌診断の 1-5 年前に 10.9-37.9%で認めたと報告されており、今回の研究は既報を支持する結果であった。また、限局性膵萎縮は膵上皮内癌または微小膵癌において 41.8-70%で見られることが報告されており、限局性膵萎縮は膵癌の超早期段階の所見として重要であることが示唆された。

一方、良性疾患においても限局性膵萎縮は 3.9-15.8%に見られると報告されており、膵癌に伴うものとの鑑別が必要である。当院の 2022 年 4 月から 2023 年 3 月にかけて外来受診された過去 CT 撮像歴のある慢性膵炎および自己免疫性膵炎の各 30 例を追加検討した。慢性膵炎の 29 例(96.7%)でびまん性の膵萎縮を認め、1 例(3.3%)では膵体部に限局性膵萎縮を認めたが、3 年間で限局性膵萎縮の進行は認めなかった。また自己免疫性膵炎では 27 例(90%)にびまん性の萎縮を認めた。すなわち萎縮の形態(限局性かびまん性か)と進行性か否かは、膵癌と良性疾患を鑑別する重要な因子である可能性が示唆された。

限局性膵萎縮と膵癌の因果関係は未だ解明されていない。病理組織学的に、膵周囲の脂肪置換、炎症性細胞浸潤、線維化を反映している可能性が報告されているが、膵癌との関連は十分に検討されていない。本研究において限局性膵萎縮は膵頭部よりも膵体部や膵尾部に生じることが多かった。これは膵頭部が解剖学的に厚いため萎縮があっても発見しにくいこと、膵頭部と膵体部・膵尾部では遺伝的・分子的特徴が異なる可能性が考えられる。

本研究では、限局性膵萎縮は膵癌診断の 2.7 年前に出現し、主膵管拡張は 1.1 年前に出現していた。これは先行研究の報告を支持するものであった。本研究では 10 例において限局性膵萎縮に続いて尾側の主膵管拡張が確認され、逆の順序で所見が出現する症例は認めなかった。これは主膵管拡張が、限局性膵萎縮における部位での二次的な変化であることを示している。さらに、限局性膵萎縮および主膵管拡張を認める全ての症例は、観察期間中に所見の進行を認め、これは膵癌が不可逆で進行性であることに関連すると考える。また、限局性膵萎縮が主膵管拡張よりも早期に出現するという事実は、萎縮の原因は膵管閉塞ではない可能性も示唆している。限局性膵萎縮の出現または進行を検出することにより、膵癌を早期に診断可能となり、根治的治療に繋がる可能性がある。

本研究は後方視的研究であるが、半数の患者に膵癌を早期診断できる可能性があった。しかし限局性膵萎縮の所見のみで全例に内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) による精査を行うことは、患者にとって侵襲が大きいと考えられる。従って、今回の結果からは、限局性膵萎縮を認めた場合は消化器専門医に相談し 3-6 ヶ月ごとに画像検査での経過観察を行うことを推奨する。経過観察中に萎縮の進行や、主膵管拡張などの追加所見を認めた場合は、膵癌を疑い精査を行うのが良いと考える。限局性膵萎縮が将来の膵癌診断を予測できるかは未解決の問題であり、今後、大規模で長期間の前向き研究の実施が期待される。

【結論】

大規模な多施設共同研究において、膵癌の診断前の CT において膵癌を疑う所見を 47.8% に認めた。最も特徴的な所見としては、診断の約 2.7 年前に限局性膵萎縮、次いで約 1.1 年前に主膵管拡張を認め、いずれの所見も経時的に進行した。限局性膵萎縮は膵体部・尾部で頭部よりも多く認めた。これらの結果は、膵癌の発癌および進行機序についての理解を深め、膵癌早期発見に寄与する可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3406 号	氏 名	権田 真知
論 文 題 目 Title of Dissertation	Temporal progression of pancreatic cancer computed tomography findings until diagnosis: A large-scale multicenter study 膵癌の診断前 CT 画像における特徴的所見の経時的変化：大規模多施設共同研究		
審 査 委 員 Examiner	主 査 福 本 巧 Chief Examiner 副 査 村 上 卓 道 Vice-examiner 副 査 寺 井 義 人 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

〔目的〕

膵癌の予後改善には早期発見が不可欠である。近年、膵癌の診断前の CT 画像において限局性膵萎縮（膵実質の限局性のくびれ所見）や主膵管拡張などの所見を認める報告があるが、症例数が少ないことや客観性の欠如により詳細は明らかになっていない。本研究の目的は、大規模な多施設共同後方視的研究を行い、膵癌の診断前の過去画像における膵癌を疑う所見の頻度や時間軸進行を明らかにすることであった。

〔方法〕

KPEC (Kobe University Pancreatobiliary Endoscopic Club) 研究グループの 17 施設で、2015 年 4 月から 2022 年 3 月までに病理組織学的に通常型膵管癌と診断された患者を組み入れた。特殊型膵癌や切除後の再発症例は除外した。膵癌と診断される少なくとも 6 ヶ月以上前に、単純あるいは造影の腹部 CT が撮像されている症例を研究対象とした。各症例の臨床情報は、年齢、性別、膵癌の家族歴、腫瘍の大きさと部位、病理組織型、および UICC の病期分類（第 8 版）、過去の腹部 CT 検査の回数、時期、撮像目的について収集した。診断前に撮影された全ての CT 画像で膵癌を疑う所見（限局性膵萎縮、主膵管拡張、膵腫瘤または膵腫大、貯留嚢胞、膵周囲炎症、および主膵管狭窄の 6 項目）を検討した。

〔成績〕

I. 過去 CT 画像で膵癌を疑う所見を有する症例の臨床的特徴

対象期間の 7 年間に通常型膵管癌と診断された症例は 1832 例であった。そのうち膵癌診断の 6 ヶ月以上前に腹部 CT の撮影歴がある症例は 320 例（17.5%）であり以降の解析対象とした。過去 CT 撮像の適応は、他臓器癌術後サーベイランスなどが多かった。320 例の年齢中央値は 73.7 歳（29-96 歳）で、189 人（59.1%）が男性であった。膵癌の家族歴を 9 例に認めた。腫瘍径の中央値は 26.2mm（0-75mm）であった。腫瘍部位は 164 例（51.3%）が膵頭部で、156 例（48.7%）が膵体部もしくは膵尾部であった。病理組織型については、143 例（44.7%）が高分化または中分化腺癌、43 例（13.4%）が低分化腺癌、134 例（41.9%）が不明であった。診断時の UICC 臨床病期は 0、Ia、Ib、IIa、IIb、III、IV はそれぞれ 7 例、83 例、71 例、6 例、24 例、59 例、70 例であった。

320 例中 153 例（47.8%）に、診断前の CT 検査で膵癌を疑う何らかの所見を認めた。その所見の内訳は限局性膵萎縮 85 例（26.6%）が最も多く、次いで主膵管拡張 36 例（11.3%）、膵腫瘤または腫大 22 例（6.9%）であった。

診断前の CT で膵癌を疑う所見がある群とない群について臨床的特徴を比較し、腫瘍部位が膵体部・尾部の症例では、膵頭部の症例に比べて膵癌を疑う所見が有意に多かった。他の臨床項目、CT 撮像条件では有意差を認めなかった。

II. 膵癌を疑う各所見が出現する時期

各所見の平均出現時期は、限局性膵萎縮 2.7 年前（0.5-8.9）、主膵管拡張 1.1 年前（0.5-2.2）、膵腫瘤または腫大 0.8 年前（0.5-2.1）、貯留嚢胞 0.9 年前（0.5-2.4）、膵周囲炎症 0.9 年前（0.5-1.9）、主膵管狭窄 1.0 年前（0.6-2.3）であった。診断時を基準として 7 つの期間に分類して全体で 585 件の CT を解析したところ、膵癌を疑う何らかの所見は、診断の 0.5 年以上 1 年未満前の期間では 66/107（61.7%）と最も多く認められた。診断の 10 年以上前はいずれの所見も見られなかった。

III. 腫瘍部位における腓癌を疑う所見の出現の違い

腓頭部癌では、腓癌を疑う所見を 0.5 年以上 1 年未満および 1 年以上 2 年未満前の CT で 29/58 (50.0%) および 19/71 (26.8%) で認め、腓体部癌・尾部癌では 37/49 例 (75.5%) および 52/84 例 (61.9%) に認めた。いずれの期間においても腓体部癌・尾部癌では腓頭部癌に比べて、腓癌を疑う所見が高い頻度で観察され、特に限局性腓萎縮が多く認められた。腓頭部癌の症例では、腓体部癌・尾部癌よりも限局性腓萎縮の頻度が有意に低かった (10.4% vs 43.6%, $p < 0.001$)。また、診断までの各所見の出現時間は、腓頭部癌の方が腓体部・尾部癌に比べて短い傾向があった。

IV. 限局性腓萎縮と主腓管拡張の経時的進行

限局性腓萎縮が見られたほぼ全症例において萎縮の程度は経時的に進行するが、診断時には腫瘍が萎縮領域を占めて萎縮は認めなくなっていた。一方、主腓管拡張は診断時に至るまで経時的に拡張の進行を認めた。

〔総括〕

腓癌の診断前の CT において腓癌を疑う所見を 47.8% に認めた。最も特徴的な所見としては、診断の約 2.7 年前に限局性腓萎縮、次いで約 1.1 年前に主腓管拡張を認め、いずれの所見も経時的に進行した。限局性腓萎縮は腓体部・尾部で頭部よりも多く認めた。

本研究は、腓癌の診断前の過去画像において腓癌を疑う所見について、既報でほとんど見られない大規模な多施設共同研究によって、診断前の腓癌を疑う所見の詳細な出現頻度・出現時期・経時的変化について明らかにした。腓癌の発癌および進行機序についての理解を深め、腓癌早期発見に寄与する可能性がある重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。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。