



Association of pancreatic atrophy patterns with intraductal extension of early pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter retrospective study

三木, 美香

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9072号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496353>

※ 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

Association of pancreatic atrophy patterns with intraductal extension of early pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter retrospective study

早期膵癌における膵管内進展と膵萎縮パターンの関連性：
多施設共同後方視的研究

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)

三 木 美 香

【背景】

進行膵癌は死亡率が高く予後不良であるが、Stage 0 の膵上皮内癌を含む早期膵癌であれば良好な予後が期待でき、根治的切除が可能である。早期膵癌の診断率の上昇とともに手術症例が増加してきている一方、早期膵癌であっても切除後の残膵に再発を来す症例の存在が近年報告されている。膵上皮内癌は、病理学的には腫瘍が主膵管に沿って長く側方進展していることがあり、切除範囲の決定が困難になることがある。また、腫瘍の無い早期の膵癌を疑う所見として、CT 画像上の限局性膵萎縮と尾側膵萎縮という 2 種類の膵実質の萎縮が報告されている。既報では、進行膵癌において、診断前の画像検査で限局性膵萎縮が認められた症例では、主膵管に沿った腫瘍の広範な進展が認められやすいことが報告されている。しかし、早期膵癌は診断される症例数が限られていることもあり、腫瘍の局在と膵萎縮との関連性に関する包括的な病理学的評価は未だ十分には検討されていない。

本研究は、早期膵癌の切除標本を用いて、膵実質の萎縮パターンと癌の膵管内進展との関連性を調査することを目的とした。

【方法】

この多施設共同研究は、神戸大学、近畿大学、兵庫医科大学を含む膵癌診断のハイボリュームセンター 5 施設において、2013 年 4 月から 2023 年 6 月までに膵上皮内癌の疑いで手術を受けた患者を組み入れた。病理組織学的に膵上皮内癌もしくは腫瘍を形成しない微小浸潤癌と最終診断した早期膵癌患者を研究対象とした。

各症例の臨床情報は、年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、膵癌の家族歴、糖尿病の有無、診断契機、血清膵酵素、CT 画像所見、MRI 画像所見、EUS 所見、ERP 所見、術前細胞診結果、術式、最終病理診断、臨床的予後について収集した。早期膵癌を示唆する画像所見として、主膵管狭窄および尾側の拡張、CT 画像における膵萎縮、EUS における主膵管狭窄部周囲の低エコー域、MRI の拡散強調像における高信号域を評価した。膵萎縮は既報に基づき、膵管狭窄部周囲に局所的な萎縮が見られる限局性膵萎縮と、狭窄部の尾側に広範な萎縮が見られる尾側膵萎縮に分類した。術前の画像所見と、外科的切除された病理組織学的所見を照らし合わせ、CT 画像における膵萎縮と、膵管に沿った癌の進展の対応関係を詳細に評価した。切除標本の切片 1 枚あたり 5 mm として癌の進展距離を算出し、2 切片以上に広がる 10mm 以上の癌を長い側方進展とした。

全症例の放射線画像は神戸大学にて中央判定し、膵臓読影を専門とする経験 15 年の放射線科医 1 名と、経験 23 年の消化器内科医 1 名によって臨床情報を伏せて評価した。診断に相違があった症例については、経験 19 年の放射線科上級医と相談し最終決定した。EUS 所見については、2 名の経験豊富な消化器内科医がそれぞれ独立して画像評価を行い、読影結果が異なる場合は、共同して再確認し最終判断した。各所見における kappa 値による評価者間の

信頼性はほぼ完全であった。

【結果】

対象期間に膵上皮内癌の疑いで手術された症例は 73 例であった。そのうち病理組織学的に腫瘤を有する浸潤癌の 26 例、前癌病変である LG-PanIN (Low-grade pancreatic intraepithelial neoplasia) の 8 例、他の膵疾患 7 例を除外し、膵上皮内癌 27 例、腫瘤の無い微小浸潤癌 5 例を含む計 32 例を早期膵癌として研究対象とした。

32 例の年齢中央値は 71 歳 [66-76 歳] で、13 例 (40.6%) が男性であった。早期膵癌を示唆する画像所見について、主膵管狭窄および尾側の拡張は全例で認められた。CT 画像における膵萎縮は膵管狭窄に次いで多く認められた (微小浸潤癌 100%、膵上皮内癌 78%)。膵上皮内癌 27 例中、EUS における主膵管狭窄部周囲の低エコー域は 13 例 (48%)、MRI の拡散強調像における高信号域は 5 例 (19%) で認められた。

術前の CT 画像で、限局性膵萎縮は 13 例、尾側膵萎縮は 13 例に認められ、膵萎縮がない症例は 6 例であった。年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、家族歴、血清膵酵素、診断契機などの臨床的特徴において、萎縮パターンによる有意差は認めなかった。膵頭部では限局性膵萎縮を認めにくいという既報があるが、本研究では腫瘍の局在についても有意な差異は認めなかった。最終病理診断について、膵上皮内癌は限局性膵萎縮の群で多い傾向があったが有意ではなかった。

32 例中 29 例において、術前の ERCP による膵管擦過細胞診あるいは膵液細胞診が施行された。29 例中 17 例 (58.6%) で、悪性疑い以上の細胞診の結果から術前診断可能であった。

主膵管に沿った癌の側方進展の長さは、限局性膵萎縮、尾側膵萎縮、萎縮のない症例群で、それぞれ中央値 20.0mm、20.0mm、5.0mm であり、限局性膵萎縮あるいは尾側膵萎縮の症例群では萎縮のない症例群よりも進展距離が有意に長い結果であった ($P=0.005$ 、 $P=0.03$)。限局性膵萎縮の症例では、1 例を除いて、癌の側方進展が認められた。尾側膵萎縮の症例では 13 例中 9 例 (69%) に癌の側方進展が認められた。一方、萎縮のない症例では全例で癌は切除標本の 1 切片内に留まり、癌の側方進展は見られなかった。

限局性膵萎縮と尾側膵萎縮を認めた 2 症例において、手術中に切除断端が癌陽性となり、術中の追加切除を要した。また、限局性膵萎縮 2 例、尾側膵萎縮 1 例の計 3 例において、手術後の残膵に再発が認められた。術後の経過観察期間について萎縮パターンによる有意差はなく、また再発の有無と手術待機期間に相関は認めなかった。

【考察】

本研究では、早期膵癌における膵萎縮パターンと主膵管に沿った癌の側方進展に有意な関連性

を認めた。特に限局性膵萎縮がある場合、萎縮がない症例に比べて癌の側方進展が有意に長いことが確認された。既報では、進行膵癌において限局性膵萎縮と癌の側方進展の関連性が報告されており、本研究の結果はこれを支持するものであった。本研究は、早期膵癌について、術前 CT における膵萎縮と癌の病理学的進展の対応を詳細に評価した初めての報告である。

本研究の対象のうち、手術中に切除断端が癌陽性で追加切除を要した 2 例は、いずれも膵管に沿って癌が進展した萎縮を有する症例であった。癌が長く側方進展した症例では手術中の切除断端が陽性となる可能性が高くなり、根治切除の点で注意を要する。また残膵再発率について、早期膵癌においても進行癌と同等であるとの既報もあるが、本研究対象 32 例中、3 例において観察期間中に残膵癌がみられた。2 例は膵上皮内癌、1 例は微小浸潤癌であり、いずれも癌は膵管に沿った側方進展を認め、萎縮を有する症例であった。一方、萎縮や膵管に沿った癌の進展がみられない症例では、切除断端陽性や残膵再発は認めなかった。

限局性膵萎縮は、組織学的には線維化や脂肪置換を伴う腺房の脱落を反映しているものとされている。その機序については未だ解明されていないが、分枝膵管の閉塞や狭窄による局所的な膵炎による可能性が挙げられており、上皮内癌 (HG-PanIN: High-grade pancreatic intraepithelial neoplasia) のみならず、前癌病変である LG-PanIN の周囲にも認められると報告されている。本研究に組み入れた症例のなかにも、LG-PanIN が膵管に沿って長く進展した症例では限局性膵萎縮が認められた。つまり、限局性膵萎縮は長い PanIN 病変の存在を示唆する所見である可能性があり、手術後の残膵においても背景膵に LG-PanIN が存在し、そこから HG-PanIN へ進行して残膵再発につながるリスクが高いと推察される。限局性膵萎縮の症例では、萎縮の領域に癌が存在し、多くの場合その領域を越えて癌が側方に進展しているため、切除範囲に注意し萎縮領域も外科的切除範囲に含めることが求められ、さらに術後の再発リスクも高く慎重なフォローを要する。

尾側膵萎縮の症例では、癌が膵管狭窄部を越えて進展する「長い」ものと、膵管狭窄部のみに癌が局在する「短い」ものに分類された。本研究対象の「長く」癌が進展した尾側萎縮の症例のなかには、過去画像では限局性膵萎縮を認めていたが、経時的に尾側膵萎縮に進行していた症例が存在した。過去画像における限局性膵萎縮の所見も腫瘍の進展を推察する手段となりうると考えられた。

本研究では萎縮のない症例を 6 例認め、癌の側方進展はみられなかった。病理組織学的に HG-PanIN は flat (F) type、low papillary (LP) type、mixed (F and LP) type の 3 種類に分類され、F type は膵管に沿ってほとんど進展せず垂直方向に広がり、LP type は膵管に沿って水平方向に広がる傾向があると報告されている。本研究対象のうち萎縮のない 6 症例は、F type が 3 例、LP type または mixed type が 3 例であり、既報に基づく、切除標本の 1 切片に留まる短い癌は、そこから垂直方向に広がり浸潤するパターンと、水平方向に長く進展するパターンの可能性がある。しかし、この F type と LP type の二つの遺伝的および発生学的相違につい

ては未だ解明されておらず、さらなる研究が必要である。

本研究は後方視的研究でサンプルサイズは小さいものの、極めて稀な膵上皮内癌について十分な症例数で病理学的評価を行うことができた。術前評価における検査の不一致などの限界はあるが、早期膵癌の術前診断において有益な結果を得ることができた。

【結論】

限局性膵萎縮および尾側膵萎縮の存在は、早期膵癌における膵管に沿った側方への癌の進展を示唆しており、術前に膵実質萎縮を評価することで適切な切除範囲を決定する際の有用な情報が得られる可能性がある。

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 3451 号	氏 名	三木美香
論文題目 Title of Dissertation	Association of pancreatic atrophy patterns with intraductal extension of early pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter retrospective study 早期膵癌における膵管内進展と膵萎縮パターンの関連性: 多施設共同後方視的研究		
審査委員 Examiner	主 査 佐々木 公平 Chief Examiner 副 査 篠原 正和 Vice-examiner 副 査 寺井 義人 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】

進行膵癌は死亡率が高く予後不良であるが、Stage 0の膵上皮内癌を含む早期膵癌であれば良好な予後が期待でき、根治的切除が可能である。早期膵癌の診断率の上昇とともに手術症例が増加してきている一方、早期膵癌であっても切除後の残膵に再発を来す症例の存在が近年報告されている。膵上皮内癌は、病理学的には腫瘍が主膵管に沿って長く側方進展していることがあり、切除範囲の決定が困難になることがある。また、腫瘍の無い早期の膵癌を疑う所見として、CT画像上の限局性膵萎縮と尾側膵萎縮という2種類の膵実質の萎縮が報告されている。既報では、進行膵癌において、診断前の画像検査で限局性膵萎縮が認められた症例では、主膵管に沿った腫瘍の広範な進展が認められやすいことが報告されている。しかし、早期膵癌は診断される症例数が限られていることもあり、腫瘍の局在と膵萎縮との関連性に関する包括的な病理学的評価は未だ十分には検討されていない。本研究は、早期膵癌の切除標本を用いて、膵実質の萎縮パターンと癌の膵管内進展との関連性を調査することを目的とした。

【方法】

この多施設共同研究は、神戸大学、近畿大学、兵庫医科大学を含む膵癌診断のハイボリュームセンター5施設において、2013年4月から2023年6月までに膵上皮内癌の疑いで手術を受けた患者を組み入れた。病理組織学的に膵上皮内癌もしくは腫瘍を形成しない微小浸潤癌と最終診断した早期膵癌患者を研究対象とした。

各症例の臨床情報は、年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、膵癌の家族歴、糖尿病の有無、診断契機、血清膵酵素、CT画像所見、MRI画像所見、EUS所見、ERP所見、術前細胞診結果、術式、最終病理診断、臨床的予後について収集した。早期膵癌を示唆する画像所見として、主膵管狭窄および尾側の拡張、CT画像における膵萎縮、EUSにおける主膵管狭窄部周囲の低エコー域、MRIの拡散強調像における高信号域を評価した。膵萎縮は既報に基づき、膵管狭窄部周囲に局所的な萎縮が見られる限局性膵萎縮と、狭窄部の尾側に広範な萎縮が見られる尾側膵萎縮に分類した。術前の画像所見と、外科的切除された病理組織学的所見を照らし合わせ、CT画像における膵萎縮と、膵管に沿った癌の進展の対応関係を詳細に評価した。切除標本の切片1枚あたり5 mmとして癌の進展距離を算出し、2切片以上に広がる10mm以上の癌を長い側方進展とした。全症例の放射線画像は神戸大学にて中央判定し、膵臓読影を専門とする経験15年の放射線科医1名と、経験23年の消化器内科医1名によって臨床情報を伏せて評価した。診断に相違があった症例については、経験19年の放射線科上級医と相談し最終決定した。EUS所見については、2名の経験豊富な消化器内科医がそれぞれ独立して画像評価を行い、読影結果が異なる場合は、共同して再確認し最終判断した。各所見におけるkappa値による評価者間の信頼性はほぼ完全であった。

【結果】

対象期間に膵上皮内癌の疑いで手術された症例は73例であった。そのうち病理組織学的に腫瘍

を有する浸潤癌の26例、前癌病変であるLG-PanIN(Low-grade pancreatic intraepithelial neoplasia)の8例、他の膵疾患7例を除外し、膵上皮内癌27例、腫瘍の無い微小浸潤癌5例を含む計32例を早期膵癌として研究対象とした。

32例の年齢中央値は71歳[66-76歳]で、13例(40.6%)が男性であった。早期膵癌を示唆する画像所見について、主膵管狭窄および尾側の拡張は全例で認められた。CT画像における膵萎縮は膵管狭窄に次いで多く認められた(微小浸潤癌100%、膵上皮内癌78%)。膵上皮内癌27例中、EUSにおける主膵管狭窄部周囲の低エコー域は13例(48%)、MRIの拡散強調像における高信号域は5例(19%)で認められた。

術前のCT画像で、限局性膵萎縮は13例、尾側膵萎縮は13例に認められ、膵萎縮がない症例は6例であった。年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、家族歴、血清膵酵素、診断契機などの臨床的特徴において、萎縮パターンによる有意差は認めなかった。膵頭部では限局性膵萎縮を認めるににくいという既報があるが、本研究では腫瘍の局在についても有意な差異は認めなかった。最終病理診断について、膵上皮内癌は限局性膵萎縮の群で多い傾向があったが有意ではなかった。

32例中29例において、術前のERCPによる膵管擦過細胞診あるいは膵液細胞診が施行された。29例中17例(58.6%)で、悪性疑い以上の細胞診の結果から術前診断可能であった。

主膵管に沿った癌の側方進展の長さは、限局性膵萎縮、尾側膵萎縮、萎縮のない症例群で、それぞれ中央値20.0mm、20.0mm、5.0mmであり、限局性膵萎縮あるいは尾側膵萎縮の症例群では萎縮のない症例群よりも進展距離が有意に長い結果であった($P=0.005$ 、 $P=0.03$)。限局性膵萎縮の症例では、1例を除いて、癌の側方進展が認められた。尾側膵萎縮の症例では13例中9例(69%)に癌の側方進展が認められた。一方、萎縮のない症例では全例で癌は切除標本の1切片内に留まり、癌の側方進展は見られなかった。

限局性膵萎縮と尾側膵萎縮を認めた2症例において、手術中に切除断端が癌陽性となり、術中の追加切除を要した。また、限局性膵萎縮2例、尾側膵萎縮1例の計3例において、手術後の残膵に再発が認められた。術後の経過観察期間について萎縮パターンによる有意差はなく、また再発の有無と手術待機期間に相関は認めなかった。

【考察】

本研究では、早期膵癌における膵萎縮パターンと主膵管に沿った癌の側方進展に有意な関連性を認めた。特に限局性膵萎縮がある場合、萎縮がない症例に比べて癌の側方進展が有意に長いことが確認された。既報では、進行膵癌において限局性膵萎縮と癌の側方進展の関連性が報告されており、本研究の結果はこれを支持するものであった。本研究は、早期膵癌について、術前CTにおける膵萎縮と癌の病理学的進展の対応を詳細に評価した初めての報告である。

本研究の対象のうち、手術中に切除断端が癌陽性で追加切除を要した2例は、いずれも膵管に沿って癌が進展した萎縮を有する症例であった。癌が長く側方進展した症例では手術中の切除断端が陽性となる可能性が高くなり、根治切除の点で注意を要する。また残膵再発率について、早期膵癌においても進行癌と同等であるとの既報もあるが、本研究対象32例中、3例において観

察期間中に残膵癌がみられた。2例は膵上皮内癌、1例は微小浸潤癌であり、いずれも癌は膵管に沿った側方進展を認め、萎縮を有する症例であった。一方、萎縮や膵管に沿った癌の進展がみられない症例では、切除断端陽性や残膵再発は認めなかった。

限局性膵萎縮は、組織学的には線維化や脂肪置換を伴う腺房の脱落を反映しているものとされている。その機序については未だ解明されていないが、分枝膵管の閉塞や狭窄による局所的な膵炎による可能性が挙げられており、上皮内癌(HG-PanIN: High-grade pancreatic intraepithelial neoplasia)のみならず、前癌病変であるLG-PanINの周囲にも認められると報告されている。本研究に組み入れた症例のなかにも、LG-PanINが膵管に沿って長く進展した症例では限局性膵萎縮が認められた。つまり、限局性膵萎縮は長いPanIN病変の存在を示唆する所見である可能性があり、手術後の残膵においても背景膵にLG-PanINが存在し、そこからHG-PanINへ進行して残膵再発につながるリスクが高いと推察される。限局性膵萎縮の症例では、萎縮の領域に癌が存在し、多くの場合その領域を越えて癌が側方に進展しているため、切除範囲に注意し萎縮領域も外科的切除範囲に含めることが求められ、さらに術後の再発リスクも高く慎重なフォローを要する。

尾側膵萎縮の症例では、癌が膵管狭窄部を越えて進展する「長い」ものと、膵管狭窄部のみに癌が局在する「短い」ものに分類された。本研究対象の「長く」癌が進展した尾側膵萎縮の症例のなかには、過去画像では限局性膵萎縮を認めていたが、経時的に尾側膵萎縮に進行していた症例が存在した。過去画像における限局性膵萎縮の所見も腫瘍の進展を推察する手段となりうると考えられた。

本研究では萎縮のない症例を6例認め、癌の側方進展はみられなかった。病理組織学的にHG-PanINはflat (F) type、low papillary (LP) type、mixed (F and LP) typeの3種類に分類され、F typeは膵管に沿ってほとんど進展せず垂直方向に広がり、LP typeは膵管に沿って水平方向に広がる傾向があると報告されている。本研究対象のうち萎縮のない6症例は、F typeが3例、LP typeまたはmixed typeが3例であり、既報に基づくと、切除標本の1切片に留まる短い癌は、そこから垂直方向に広がり浸潤するパターンと、水平方向に長く進展するパターンの可能性がある。しかし、このF typeとLP typeの二つの遺伝的および発生学的相違については未だ解明されておらず、さらなる研究が必要である。本研究は後方視的研究でサンプルサイズは小さいものの、極めて稀な膵上皮内癌について十分な症例数で病理学的評価を行うことができた。術前評価における検査の不一致などの限界はあるが、早期膵癌の術前診断において有益な結果を得ることができた。

【結論】

限局性膵萎縮および尾側膵萎縮の存在は、早期膵癌における膵管に沿った側方への癌の進展を示唆しており、術前に膵実質萎縮を評価することで適切な切除範囲を決定する際の有用な情報が得られる可能性がある。

本研究は、膵実質萎縮とがんの進展範囲を調べた研究であり、価値のある業績であることを認める。本研究、及び、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。