



Predictors of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas

三村, 卓也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5210

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005210>

※ 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。



氏 名	三村 卓也
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 5210 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 23 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Predictors of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas(膵管内乳頭粘液性腫瘍の悪性予測因子)

審 査 委 員

主 査	教 授	林 祥剛
	教 授	南 博信
	教 授	味木 徹夫

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Predictors of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas

膵管内乳頭粘液性腫瘍の悪性予測因子

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
消化器内科学
(指導教員：東 健 教授)
三村 卓也

目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, 以下 IPMN) は、粘液を産生する膵管上皮細胞の乳頭状増殖を特徴とする腫瘍である。IPMN はさまざまな程度の上皮細胞の異形成をとっており、WHO の診断指針では異形成の程度によって腺腫、境界性病変、癌に分類されている。これらの腫瘍はおおむね通常型膵管癌よりも予後がよいが、IPMN 由来の浸潤癌は予後不良である。IPMN は画像所見や病理所見で同定された病変の発生部位から主膵管型と分枝型に分類され、それぞれ癌発生率は 57～92%、6～46 パーセントと大きく異なっている。

近年 IPMN の手術適応について国際コンセンサスガイドラインが発表された。主膵管型 IPMN は癌発生率が高く、全例を手術適応とすることが推奨されているが、分枝型 IPMN の手術適応ははまだ議論の残るところである。コンセンサスガイドラインでは嚢胞径 30mm 未満で壁に結節がなく、細胞診陰性の無症候性 IPMN は癌発生率が低く、経過観察が可能であるとされているが、同時に個々の症例ごとに検討が必要であると述べられている。

この研究の目的は IPMN 由来の癌および浸潤癌を術前に予測する因子について明らかにすることで IPMN の外科的切除の適応を検討することである。

方法

1998 年から 2009 年 1 月までの期間に神戸大学医学部附属病院消化器内科を受診した 216 例の膵嚢胞性腫瘍の患者のうち、131 例が IPMN と診断され 82 例が外科的治療を受け、49 例は経過観察された。IPMN 患者は経腹的超音波検査、CT、MRI、MRCP、内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP)、超音波内視鏡 (EUS)、膵管内超音波検査 (IDUS)、膵液細胞診によって術前診断を受け、主膵管型および分枝型に分類された。主膵管と分枝膵管の両方に拡張がある場合は、主たる病変の局在を重視して分類された。この分類は切除後病理学的に再評価を受けた。

主膵管型 IPMN は全例を手術適応とした。分枝型 IPMN は主膵管径が 6mm 以上の拡張、壁に結節、嚢胞径が 30mm 以上、有症例および細胞診陽性例を手術適応とした。壁に結節は主に EUS または IDUS で評価し、主膵管径は主に EUS で評価した。主膵管径は最大径を測定したが、病変部で主膵管が狭窄しているために尾側の膵管が拡張している場合は病変より頭側の最大径を測定した。EUS や IDUS を受けていない患者においては ERCP や CT、MRCP で主膵管径を測定した。嚢胞径は CT または MRI で測定した。性別、年齢、症状の有無、膵炎および糖尿病の既往について記録した。糖尿病の罹病期間は長期 (2 年以上)、新規発症 (2 年未満) または不明の 3 群に分類した。

外科的切除後、全例 HE 染色で病理学的診断を行い、腺腫、境界病変、上皮内癌、浸潤癌に分類した。統計学的分析のため、腺腫と境界病変と良性、上皮内癌と浸潤癌を悪性と定義した。

性別、年齢、病変の局在、嚢胞径、主膵管径、壁在結節の有無、症状の有無、糖尿病または膵炎の既往、血清 CEA 値、血清 CA19-9 値について、悪性および浸潤癌の術前予測因子となるかを検討した。主膵管型 IPMN では嚢胞径について検討を省略した。単変量解析はカイ二乗検定と T 検定で行い、P 値が 0.2 未満であった因子について多重ロジスティック回帰分析を行った。P 値が 0.05 未満を有意とした。

結果

82 例の IPMN 患者が外科的切除を受けた。年齢の中央値は 69 歳で、性別は男性 49 例 (60%)、女性 33 例 (40%) であった。39 例 (48%) が主膵管型、43 例 (52%) が分枝型であった。施行された術式は膵全摘術 14 例、膵頭十二指腸切除術 20 例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 24 例、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 6 例、膵体尾部切除術 17 例、膵分節切除術 1 例であった。手術関連死亡は認めなかった。病理診断は腺腫 27 例、境界病変 1 例、上皮内癌 24 例、浸潤癌 30 例であった。

全 IPMN 症例を対象にした単変量解析では、11 因子のうち主膵管型 ($P<0.01$)、主膵管径 ($P=0.022$)、糖尿病の既往 ($P=0.037$)、有症状 ($P=0.037$)、血清 CA19-9 値 (0.010) の 5 因子が有意な悪性の予測因子であった。多変量解析では、主膵管型 (OR: 9.87, 95%CI: 2.31-42.08, $P<0.01$) と糖尿病の既往 (OR: 4.36, 95%CI: 1.15-16.54, $P=0.03$) が独立した悪性の予測因子であった。

主膵管型と分枝型でそれぞれ単変量解析を用いて悪性予測因子を検討した。主膵管型 IPMN では 9 因子のうち糖尿病の既往 ($P=0.026$)、血清 CEA 値 ($P=0.027$)、血清 CA19-9 値 ($P=0.014$) の 3 因子が有意な予測因子であり、分枝型では 10 因子のうち主膵管型 6mm 以上 ($P=0.027$) が有意な予測因子であった。

悪性 IPMN 症例において浸潤癌の予測因子を検討した。単変量解析では主膵管径 ($P=0.011$) が有意な予測因子であり、多変量解析では血清 CA19-9 高値 (OR: 9.76, 95%CI: 2.60-36.56, $P<0.01$) が独立した浸潤癌の予測因子であった。

嚢胞径 30mm 以上の分枝型 IPMN における癌合併率は嚢胞径 30mm 未満の症例と有意な差がなかった。嚢胞径が 40mm 以上や 50mm 以上の症例においても同様の検討を行ったが、有意な結果ではなかった。嚢胞径 30mm と壁在結節または主膵管拡張を組み合わせた場合、嚢胞径 30mm 以上しか所見のない症例よりも有意に癌合併が多かった ($P=0.023$)。

考察

今回の検討で主膵管型は悪性 IPMN の独立した予測因子であり、また主膵管型 IPMN の癌合併率は 87% と十分高かったため、主膵管型 IPMN 全例を手術適応とするガイドラインの方針は妥当であると考えられた。糖尿病の既往もまた悪性 IPMN の独立した予測因子であった。過去にも同様の報告があり、糖尿病合併 IPMN は癌合併のリスクファクターと考える必要がある。Chari らは糖尿病の新規発症が通常型膵管癌に強く関連していると報告したが、今回の検討では糖尿病の診断時期と癌合併には関連はみられなかった。これは糖尿病合併患者が 28 人と少なく、3 分の 1 の患者で糖尿病発症時期が不明であることも原因のひとつと考えられる。糖尿病の新規発症と IPMN の癌合併の関連を明らかにするにはさらに大規模な検討が必要だが、少なくとも糖尿病の既往と悪性 IPMN には関連がみられるし、IPMN 患者の経過観察中に発症した糖尿病は癌合併の兆候であると疑わなければならない。

有症状であることが癌合併と強く関連していた。Niedergethmann らは IPMN 患者の体重減少、腹痛、背部痛、黄疸が癌合併と関連があるとしているし、Sugiyama らも有症例は悪性 IPMN の予測因子であるとしている。有症状の IPMN では症状改善のため手術適応とされている、癌合併率を考えてもこの方針は妥当と思われる。

コンセンサスガイドラインでは、嚢胞径 30mm 以上、主膵管拡張、壁在結節、有症状のある分枝型 IPMN は手術適応であるとしている。今回の検討では主膵管拡張が有意な予測因子であり、過去の研究にも合致している。

嚢胞径は癌合併の予測因子ではなく、嚢胞径 50mm 以上の 6 症例中 1 例は腺腫であったし、嚢胞径 30mm 以上で主膵管拡張や壁在結節のない 12 例中癌合併は 2 例で、2 例とも上皮内癌であった。嚢胞径 30mm 以上とその他の因子が合併しているものでは有意な悪性予測因子であった。嚢胞径 30mm 以上であることは癌合併と関連した因子のひとつではあるが、嚢胞径単独では必ずしも癌合併を予測し得ないと考えられた。

今回の検討では壁在結節も有意な予測因子ではなく、腺腫の症例では 10mm 以上の壁在結節をもつものもあった。当施設では IPMN に対して EUS ガイド下針生検 (fine needle aspiration, FNA) は行っていない。日本では IPMN に対する FNA は播種の報告もあり一般的ではない。とくに膵体尾部の IPMN に対して経胃的に穿刺することは腹膜播種の危険性があるとされている。近年海外を中心に IPMN に対する FNA の有用性が報告されており、大きな壁在結節をとまなう膵頭部 IPMN に対する経十二指腸的 FNA は術前診断に有用かもしれない。

IPMN 由来浸潤癌は非浸潤癌にくらべ予後不良であり、治療切除した症例でもしばしば再発する。逆に非浸潤癌に対しては縮小手術も行われている。過去の報告では主膵管型、壁在結節、黄疸、細胞診陽性は IPMN 由来浸潤癌の有意な予測因子であるとされており、それに加えて我々の検討では血清 CA19-9 高値が独立した IPMN 由来浸潤癌の予測

因子であった。浸潤癌と非浸潤癌を鑑別することは、術式選択に有用であると思われる。

結語

我々の検討では主膵管型 IPMN、糖尿病合併 IPMN、主膵管拡張をともなう分枝型 IPMN は IPMN の癌合併と強く関連しており、血清 CA19-9 高値は IPMN 由来浸潤癌の予測因子であった。

要旨

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第2177号	氏 名	三村 卓也
論 文 題 目 Title of Dissertation	Predictors of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas 膵管内乳頭粘液性腫瘍の悪性予測因子		
審 査 委 員 Examiner	主 査 林 祥 剛 Chief Examiner 南 博 信 副 査 味 木 徹 夫 Vice-examiner 副 査 味 木 徹 夫 Vice-examiner		
審 査 終 了 日	平成23年 2月 16日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, 以下IPMN) は、粘液を産生する膵管上皮細胞の乳頭状増殖を特徴とする腫瘍である。IPMN はさまざまな程度の上皮細胞の異形成をともなっており、WHO の診断指針では異形成の程度によって腺腫、境界性病変、癌に分類されている。これらの腫瘍はおおむね通常型膵管癌よりも予後がよいが、IPMN 由来の浸潤癌は予後不良である。IPMN は画像所見や病理所見で同定された病変の発生部位から主膵管型と分枝型に分類され、それぞれ癌発生率は57～92%、6～46 パーセントと大きく異なっている。主膵管型IPMN は癌発生率が高く、全例を手術適応とすることが推奨されているが、分枝型IPMN の手術適応はいまだ議論の残るところである。コンセンサスガイドラインでは嚢胞径30mm 未満で壁に結節がなく、細胞診陰性の無症候性IPMN は癌発生率が低く、経過観察が可能であるとされているが、同時に個々の症例ごとに検討が必要であるとも述べられている。本研究は、IPMN 由来の癌および浸潤癌を術前に予測する因子について明らかにすることであり、IPMN 患者は経腹超音波検査、CT、MRI、MRCP、内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP)、超音波内視鏡 (EUS)、膵管内超音波検査 (IDUS)、膵液細胞診によって術前診断を受け、主膵管型および分枝型に分類された。主膵管型IPMN は全例を手術適応とした。分枝型IPMN は主膵管径が6mm 以上の拡張、壁に結節、嚢胞径が30mm 以上、有症状例および細胞診陽性例を手術適応とした。年齢の中央値は69 歳で、性別は男性49 例 (60%)、女性33 例 (40%) であった。39 例 (48%) が主膵管型、43 例 (52%) が分枝型であった。病理診断は腺腫27 例、境界病変1 例、上皮内癌24 例、浸潤癌30 例であった。全IPMN 症例を対象にした単変量解析では、11 因子のうち主膵管型 ($P<0.01$)、主膵管径 ($P=0.022$)、糖尿病の既往 ($P=0.037$)、有症状 ($P=0.037$)、血清CA19-9 値 (0.010) の5 因子が有意な悪性の予測因子であった。多変量解析では、主膵管型 (OR: 9.87, 95%CI: 2.31-42.08, $P<0.01$) と糖尿病の既往 (OR: 4.36, 95%CI: 1.15-16.54, $P=0.03$) が独立した悪性の予測因子であった。主膵管型と分枝型でそれぞれ単変量解析を用いて悪性予測因子を検討した。主膵管型IPMN では9 因子のうち糖尿病の既往 ($P=0.026$)、血清CEA 値 ($P=0.027$)、血清CA19-9 値 ($P=0.014$) の3 因子が有意な予測因子であり、分枝型では10 因子のうち主膵管型6mm 以上 ($P=0.027$) が有意な予測因子であった。悪性IPMN 症例において浸潤癌の予測因子を検討した。単変量解析では主膵管径 ($P=0.011$) が有意な予測因子であり、多変量解析では血清CA19-9 高値 (OR: 9.76, 95%CI: 2.60-36.56, $P<0.01$) が独立した浸潤癌の予測因子であった。嚢胞径30mm 以上の分枝型IPMN における癌合併率は嚢胞径30mm 未満の症例と有意な差がなかった。嚢胞径が40mm 以上や50mm 以上の症例においても同様の検討を行ったが、有意な結果ではなかった。嚢胞径30mm と壁に結節または主膵管拡張を組み合わせた場合、嚢胞径30mm 以上しか所見のない症例よりも有意に癌合併が多かった ($P=0.023$)。申請者らの検討で主膵管型は悪性IPMN の独立した予測因子であり、また主膵管型IPMN の癌合併率は87%と十分高かったため、主膵管型IPMN 全例を手術適応とするガイドラインの方針は妥当であると考えられた。糖尿病の既往もまた悪性IPMN の独立した予測因子であった。嚢胞径は癌合併の予測因子ではなく、嚢胞径50mm 以上の6 症例中1 例は腺腫であった。嚢胞径30mm 以上で主膵管拡張や壁に結節のない12 例中癌合併は2 例で、2 例とも上皮内癌であ

った。嚢胞径30mm 以上とそのほかの因子が合併しているものでは有意な悪性予測因子であった。嚢胞径30mm 以上であることは癌合併と関連した因子のひとつではあるが、嚢胞径単独では必ずしも癌合併を予測し得ないと考えられた。また、壁在結節も有意な予測因子ではなく、腺腫の症例では10mm 以上の壁在結節をもつものもあった。IPMN 由来浸潤癌は非浸潤癌にくらべ予後不良であり、治癒切除した症例でもしばしば再発する。逆に非浸潤癌に対しては縮小手術も行われている。浸潤癌と非浸潤癌を鑑別することは、術式選択に有用であると思われる。本研究では、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の予後因子の解析であり、従来明らかでなかった主膵管型IPMN、糖尿病合併IPMN、主膵管拡張をとまなう分枝型IPMN はIPMN の癌合併と強く関連しており、血清CA19-9 高値はIPMN 由来浸潤癌の予測因子で有ることを示した。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。