



Predictive value of low serum pancreatic enzymes in invasive intraductal papillary mucinous neoplasms

Yagi, Yosuke

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6888号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006888>

※ 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。



学位論文の内容要旨

Predictive value of low serum pancreatic enzymes in invasive intraductal papillary mucinous neoplasms

膵酵素低値は浸潤性膵管内乳頭粘液腫瘍の予測値

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：東健教授（主任教授）)

八木 洋輔

【内容要旨】

【はじめに】慢性膵炎は膵癌発症のリスクファクターと考えられているが、膵管内乳頭粘液腫瘍 (IPMN) の悪性化との関連はこれまで明らかにされていない。IPMN 悪性化の指標は、主膵管径や IPMN の内部結節についてなどの画像検査が主体であり、背景膵の萎縮や炎症の程度は悪性化の指標として、ガイドラインでも扱われていない。IPMN による粘液の過剰分泌やアルコールの過剰摂取により慢性膵炎が起こり、このことが IPMN の悪性化と関連しているかどうかを調査することは大変有意義であると考えた。膵アミラーゼやリバーゼといった膵酵素の値は、背景膵の状態を反映していることが知られており、今回、浸潤性 IPMN と膵酵素低値に関連があるかの調査を行うこととした。

【方法】2001年4月から2014年10月の期間中に、神戸大学医学部附属病院で IPMN に対する外科手術を受けた146人の患者全てを対象とし調査を行った。ただし、膵癌を併発していた16症例と、腫瘍増大により主膵管狭窄を呈していた3症例は除外して検討した。対象患者の年齢、BMI、性別、IPMN の型（主膵管型、混合型、分枝膵管型）、粘液形質（腸型、胃型、胆膵型、オンコサイト型）、囊胞位置（頭部、体尾部）、主膵管径（5mm未満、5~10mm、10mm以上）、囊胞内結節の有無、囊胞径（30mm未満、30~40mm、40mm以上）、腹部症状の有無、糖尿病の有無、急性膵炎既往の有無、アルコール飲酒量（50g/日未満、50g/日以上）、血清 CEA 値（5ng/ml未満、5ng/ml以上）、血清 CA19-9 値（37U/ml未満、37U/ml以上）、血清膵アミラーゼ（16U/ml未満、16~52U/ml、52U/ml以上）、血清リバーゼ（16U/ml未満、16~60U/ml、52U/ml以上）を調査した。膵酵素の膵アミラーゼとリバーゼは、膵炎症状が無く、かつ逆行性胆管膵管造影（ERCP）の影響がない時の測定値を採用した。IPMN の型は2012年国際ガイドラインに則り、主として MRCP での分類を行った。腫瘍の粘液形質は HE 染色と免疫染色で分類された。複数の病変を有していた際には、最も進行した病変での評価を行った。腫瘍は、軽度異型、中等度異型、高度異型、浸潤癌に分類された。主膵管径と囊胞径は MRCP で評価されたが、MRCP が施行されていない症例では、超音波内視鏡（EUS）や ERCP、CT を用いて評価した。EUS、ERCP に関しては主として 1000 件以上の検査経験のある 3 人の内視鏡医（増田、竹中、塩見）が施行した。腹部症状には腹部や背部の痛みや違和感、体重減少、食欲低下、黄疸も含めた。病理学的評価は 1 人の病理医（全）により施行された。臨床的な特徴は隠された上での評価を行った。腫瘍近傍と腫瘍から離れた位置の 2 か所で背景膵の評価を行い、背景膵の萎縮と炎症の程度を 4段階（0,1,2,3）で分類した

（Figure1）。また、CT での膵実質の厚さと膵石の程度の評価を行った。一人の放射線科医（祖父江）により施行された。臨床的な特徴は隠された上での評価を行った。主膵管拡張を認める症例もあるので、膵臓の厚さから主膵管径を減じて評価を行った。

統計学的分析は JMP11 を用い、全ての P 値は両側検定で行った。浸潤性 IPMN と膵アミラーゼ、リバーゼの関係を調査するためにロジスティック回帰分析を施行した。浸潤性 IPMN の発生頻度を結果変数とし、年齢、BMI、性別、IPMN の型、粘液形質、囊胞位置、主膵管径、囊胞内結節の有無、囊胞径、腹部症状の有無、糖尿病の有無、急性膵炎既往の有無、ア

アルコール飲酒量、血清 CEA 値、血清 CA19-9 値を多変量因子として多変量解析を行った。ステップワイズ法（後退法）を用い、最終的な変数を選択した。脾酵素（脾アミラーゼとリバーゼそれぞれについて）正常値対高値、正常値対低値で評価した。また、浸潤性 IPMN の発生頻度と病理学的評価（背景脾の萎縮と炎症）との関係、脾酵素と CT で評価された脾実質の厚さ、脾石との関係も調査した。

【結果】対象を脾酵素（脾アミラーゼとリバーゼそれぞれについて）正常値、高値、低値ごとに多変量因子の分析を行ったが、いずれの因子も脾アミラーゼやリバーゼとの間に強い相関は無かった（Supplemental Table1,2）。脾アミラーゼ・リバーゼと浸潤性 IPMN の関係について調べたところ、浸潤性 IPMN の発生頻度は、脾アミラーゼ低値は正常値に比してオッズ比 9.6 倍（信頼区間 2.99-35.1, P 値=0.0001）、リバーゼ低値は正常値に比してオッズ比 14.2 倍（信頼区間 2.77-112, P 値=0.001）、リバーゼ高値は正常値に比してオッズ比 6.0 倍（信頼区間 2.15-17.5, P 値=0.0006）と有意な差が認められた（Table1,2）。脾酵素と病理学的評価（背景脾の萎縮と炎症）との関係であるが、背景脾の評価は腫瘍近傍と腫瘍から離れた位置の 2 か所で比較し、4段階（0,1,2,3）評価の 0,1 を軽度、2,3 を高度として分析を行った。背景脾の萎縮に関しては、脾アミラーゼとリバーゼで腫瘍近傍でも腫瘍から離れた位置でも有意差が認められた（脾アミラーゼ 腫瘍近傍 P=0.011, 腫瘍から離れた位置 P=0.0002。リバーゼ 腫瘍近傍 P=0.017, 腫瘍から離れた位置 P=0.001）。背景脾の炎症に関しては、腫瘍近傍では脾アミラーゼで有意差を認めたが、リバーゼでは有意差は認められなかった（脾アミラーゼ P=0.03, リバーゼ P=0.10）。腫瘍から離れた位置では脾アミラーゼ、リバーゼいずれも有意差を認めた（脾アミラーゼ P<0.0001, リバーゼ P=0.001）（Figure2）。浸潤性 IPMN の発生頻度と病理学的評価（背景脾の萎縮と炎症）との関係であるが、腫瘍近傍での背景脾萎縮（P=0.0002）と炎症（P<0.0001）、腫瘍から離れた位置での背景脾萎縮（P=0.006）と炎症（P=0.010）といずれも有意な差が認められた（Figure3）。脾酵素と CT で評価された脾実質の厚さとの関係は、脾アミラーゼ（頭部 P=0.0005, 体部 P=0.001, 尾部 P=0.006）、リバーゼ（頭部 P=0.28, 体部 P=0.03, 尾部 P=0.006）と、リバーゼと脾頭部の関係を除いたどの部位でも有意差が認められた。脾石に関しては脾アミラーゼ P=0.001, リバーゼ P=0.001 と有意差が認められた（Supplemental Table3）。

【考察】今回の検討で、浸潤性 IPMN の発生頻度と脾酵素低値に関係があることが示唆された。これまで、浸潤性 IPMN と脾酵素の関係は我々が知る限りでは報告されていない。脾酵素の値は背景脾の状態と関係していることから、今回の研究は、浸潤性 IPMN の発生は背景脾の萎縮や炎症との関係があること示した初めての論文である。脾酵素の値は脾臓の状態を最も著明に反映するマーカーであり、アルコール摂取は脾臓に大きな影響を与えることが示されてきた。アルコール摂取の影響を排除するために、我々は今回の研究でロジスティック回帰分析を行い、他の因子から独立して、脾酵素低値は浸潤性 IPMN の高い発生頻度と関係があることを示した。IPMN による粘液の分泌過多が主脾管閉塞を引き起こし、慢性脾炎に似た脾臓の炎症や萎縮を引き起こすのかもしれないと主張する研究者もいる。アルコール摂

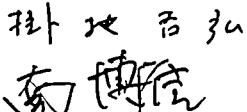
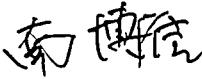
取の影響を除くことによって、我々の結果もまた、IPMN が腫瘍関連の脾炎を引き起こす場合があることを示唆した。しかし、付随する慢性脾炎は単に病態であって、IPMN の癌化で主役を演ずるかどうかはまだ確定的でない。多くの種類の癌において、慢性炎症は癌化と関連がある。したがって、付随する慢性脾炎には IPMN の癌化での役割があるかもしれない。メカニズムをはつきりさせるために、更なる調査が必要である。

今回の研究で、リバーゼ高値も浸潤性 IPMN と関係があった（Table2）。腫瘍近傍での脾の萎縮と炎症は、リバーゼ正常値の患者よりも、リバーゼ高値の患者で少し高度であった（Figure2）。したがって、リバーゼ高値は IPMN の悪性転化と関係してもいるかもしれない。また、浸潤性 IPMN には閉塞性脾炎を引き起こす粘液を大量に産生する能力があるかもしれないし、その時にリバーゼ高値となると説明できるかもしれない。

我々の研究において、病理学的評価は切除された組織に限られていた。そして、我々は残存脾を評価することができなかった。したがって、脾臓の状態を評価するために、我々は病理所見を血清脾酵素の程度と CT 結果と比較した。Table2 と Supplemental Table3 で示すように、病理所見は血清脾酵素の程度と CT 結果に相関関係があった。我々は、脾臓の病理学的評価を腫瘍近傍と腫瘍から離れた位置で行った。腫瘍近傍ではなく、腫瘍から離れた位置での炎症細胞浸潤は、脾アミラーゼ低値とリバーゼ低値と関係していた。腫瘍から離れた位置では、主脾管における粘液停滞の影響を受けやすい一方で、腫瘍近傍では脾実質が腫瘍自体の影響を受けやすいかもしれない。

我々の研究は、手術前に情報が将来を見通して集められていたので、欠落したデータはほとんどなく、データの欠落は 5%未満であった。しかし、我々の研究には若干の限界があった。前向き研究でなかったので、因果関係は評価できなかった。IPMN が慢性脾炎に似た変化を起こすと主張する研究者がいるが、IPMN が時間経過で脾萎縮を引き起こすかどうかは不明である。前向き研究で、この問題が解決されることが必要である。加えて、脾臓で見られたリンパ球のサブタイピングはなされなかったので、サブタイピングでこの研究に更なる情報を追加できるかを明確にすることが必要である。

【結語】脾酵素低値は浸潤性 IPMN の発生頻度と関連があった。病理学的な脾萎縮との関係に基づいて、脾酵素濃低値は、浸潤性 IPMN の予測値となるかもしれない。

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|-------------------------------|---|--|---|
| 受付番号 | 甲 第 2682 号 | 氏名 | 八木 洋輔 |
| 論文題目 Title of Dissertation | Predictive value of low serum pancreatic enzymes in invasive intraductal papillary mucinous neoplasms 膵酵素低値は浸潤性膵管内乳頭粘液腫瘍の予測値 | | |
| 審査委員 Examiner | 主査 Chief Examiner 佐々木 吾彌  | 副査 Vice-examiner 森 博志  | 副査 Vice-examiner 大野 良治  |

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【はじめに】

慢性膵炎は膵癌発症のリスクファクターと考えられているが、膵管内乳頭粘液腫瘍(IPMN)の悪性化との関連はこれまで明らかにされていない。IPMN 悪性化の指標は、主膵管径や IPMN の内部結節についてなどの画像検査が主体であり、背景膵の萎縮や炎症の程度は悪性化の指標として、ガイドラインでも扱われていない。IPMN による粘液の過剰分泌やアルコールの過剰摂取により慢性膵炎が起り、このことが IPMN の悪性化と関連しているかどうかを調査することは大変有意義であると考えた。膵アミラーゼやリパーゼといった膵酵素の値は、背景膵の状態を反映していることが知られており、今回、浸潤性 IPMN と膵酵素低値に関連があるかの調査を行うこととした。

【方法】

2001年4月から2014年10月の期間中に、神戸大学医学部附属病院でIPMNに対する外科手術を受けた146人の患者全てを対象とし調査を行った。対象患者の年齢、BMI、性別、IPMNの型、粘液形質、囊胞位置、主膵管径、囊胞内結節の有無、囊胞径、腹部症状の有無、糖尿病の有無、急性膵炎既往の有無、アルコール飲酒量、血清CEA値、血清CA19-9値、血清膵アミラーゼ、血清リパーゼを調査した。腫瘍近傍と腫瘍から離れた位置の2か所で背景膵の評価を行い、背景膵の萎縮と炎症の程度を4段階(0,1,2,3)で分類した。また、CTでの膵実質の厚さと膵石の程度の評価を行った。

浸潤性IPMNと膵アミラーゼ、リパーゼの関係を調査するためにロジスティック回帰分析を施行した。また、浸潤性IPMNの発生頻度と病理学的評価(背景膵の萎縮と炎症)との関係、膵酵素と膵実質の厚さ、膵石との関係も調査した。

【結果】

浸潤性IPMNの発生頻度は、膵アミラーゼ低値は正常値に比してオッズ比9.6倍、リパーゼ低値は正常値に比してオッズ比14.2倍、リパーゼ高値は正常値に比してオッズ比6.0倍と有意な差が認められた。背景膵の萎縮に関しては、膵アミラーゼとリパーゼで腫瘍近傍でも腫瘍から離れた位置でも有意差が認められた。背景膵の炎症に関しては、腫瘍近傍では膵アミラーゼで有意差を認めたが、リパーゼでは有意差は認められなかった。腫瘍から離れた位置では膵アミラーゼ、リパーゼいずれも有意差を認めた。腫瘍近傍での背景膵萎縮と炎症、腫瘍から離れた位置での背景膵萎縮と炎症といずれも有意な差が認められた。膵酵素とCTで評価された膵実質の厚さとの関係は、リパーゼと膵頭部の関係を除いたどの部位でも有意差が認められた。膵石に関しては膵アミラーゼ、リパーゼと有意差が認められた。

【考察】

浸潤性 IPMN の発生頻度と膵酵素低値に関係があることが示唆された。膵酵素の値は背景膵の状態と関係していることから、今回の研究は、浸潤性 IPMN の発生は背景膵の萎縮や炎症との関係があることを示した初めての論文である。アルコール摂取の影響を排除するために、我々は今回の研究でロジスティック回帰分析を行い、他の因子から独立して、膵酵素低値は浸潤性 IPMN の高い発生頻度と関係があることを示した。IPMN による粘液の分泌過多が主膵管閉塞を引き起こし、慢性膵炎に似た膵臓の炎症や萎縮を引き起こすのかもしれないという主張する研究者もいる。しかし、付随する慢性膵炎は単に病態であって、IPMN の癌化で主役を演ずるかどうかはまだ確定的でない。

腫瘍近傍での膵の萎縮と炎症は、リパーゼ高値の患者で少し高度であった。リパーゼ高値は IPMN の悪性転化と関係してもいるかもしれない。浸潤性 IPMN には閉塞性膵炎を引き起こす粘液を大量に産生する能力があるかもしれないし、その時にリパーゼ高値となると説明できるかもしれない。

腫瘍近傍ではなく、腫瘍から離れた位置での炎症細胞浸潤は、膵アミラーゼ低値とリパーゼ低値と関係していた。腫瘍から離れた位置では、主膵管における粘液停滞の影響を受けやすい一方で、腫瘍近傍では膵実質が腫瘍自体の影響を受けやすいかもしれない。

【結語】

膵酵素低値は浸潤性 IPMN の発生頻度と関連があった。病理学的な膵萎縮との関係に基づいて、膵酵素低値は、浸潤性 IPMN の予測値となるかもしれない。

本研究は、浸潤性 IPMN の発生が背景膵の萎縮や炎症との関係があることを示した初めての論文である。病理学的な膵萎縮との関係に基づいて、膵酵素低値が、浸潤性 IPMN の予測値となるかもしれないとした点で、価値ある業績である。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。