



Association between serum SPan-1 and lymph node metastasis in invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas

Yamanaka, Kodai

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6969号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006969>

※ 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 between serum SPan-1 and lymph node metastasis in invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas

膵管内乳頭粘液性腫瘍のリンパ節転移と血清 SPan-1 との関連

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 (教授))

山中 広大

【背景】

Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) は粘液を産生する膵腫瘍のことで、一部で浸潤癌へと進展することが知られており、IPMN 由来の浸潤癌は通常型膵管癌と比較し、予後が良いことがこれまでの論文で報告されている。

その一方で、リンパ節転移は IPMN 由来の浸潤癌の予後に関する重要な関連因子の一つであり、リンパ節転移陽性の IPMN 由来の浸潤癌は通常型膵管癌と同様に予後が悪いことが知られている。

IPMN 由来の浸潤癌のリンパ節転移を術前に予測する方法は現時点で明らかではなく、術前検査として主に CT、MRI、EUS などを使用して検査が行われているが、過去の報告でも術前の CT 検査でのリンパ節転移陽性の正診率は 25-75%と満足いくものではなく、また反応性のリンパ節腫大との鑑別も困難なため、過剰診断となる可能性がある。術前にリンパ節転移の是非の診断は非常に重要な因子であり、それゆえ、今回私たちは神戸大学医学部付属病院で外科的切除を受けた膵 IPMN 症例 156 人を対象に、IPMN のリンパ節転移と関連因子を検索した。

【方法】

2000 年 6 月から 2015 年 8 月の期間中に、当院で外科的加療を受けた IPMN156 症例を対象に臨床データ、血液検査、画像検査を後ろ向きに検討した。そのうち 47 症例は病理学的評価の結果、IPMN 由来の浸潤癌と診断された。臨床データの評価項目として、年齢、性別、body mass index (BMI)、腹部症状、糖尿病の有無、急性膵炎の既往、アルコールの消費量(50g/日以下、50g/day 以上)、血清 CEA (5mg/dl 未満、5mg/dl 以上)、血清 CA19-9 (37U/ml 未満、37U/ml 以上)、血清 SPan-1 (30U/ml 未満、30U/ml 以上)、血清 DUPAN-2 (150U/ml 以下、150U/ml 以上)を評価した。また、術前の画像検査 (MRCP、CT、EUS) を使用し、IPMN の形態 (主膵管型、分枝膵管型、混合型)、IPMN の位置 (頭部、体部、尾部)、主膵管径(5mm 以下、5-10mm、10mm 以上)、IPMN 内の結節の有無、IPMN の大きさ (30mm 以下、30-40mm、40mm 以上) を評価した。切除された検体を使用し、IPMN の phenotype (胃型、腸型、膵胆道型、好酸性顆粒細胞型) を分類、評価した。術前の画像評価や術中所見をもとに、それぞれリンパ節の切除範囲を決定し、切除検体を使用し、膵周囲のリンパ節を含め、全例リンパ節転移の有無の病理学的評価を行った。

統計学的分析は全て JMP(version 11)を用いて、全ての P 値は両側検定で行った。分類別のデータの比較はカイ二乗検定を用いて行った。年齢、BMI の比較は t 検定もしくは ANOVA(analysis of variance)を用いて行った。血清 SPan-1 と IPMN のリンパ節転移の関係を調査するため、ロジスティック回帰分析を行った。多変量解析、オッズ比はそれぞれ単変量解析で P 値が 0.05 を下回った腫瘍マーカー(血清 CEA、CA19-9、SPan-1、DUPAN-2)、腹部症状を多変量因子として行った。IPMN のリンパ節転移の有無及び腫瘍マーカー(血清 CEA、CA19-9、SPan-1、DUPAN-2)と予後の関連性を調査するために、 Kaplan-Meier 曲線による評価を行った。統計学的評価はそれぞれ Log-rank test を使用し評価した。また、血清 SPan-1 と癌関連死の関連の評価を行うため、UICC stage 分類および血清 DUPAN-2 を交絡因子として Cox 比例ハザード解析による解析を行った。全ての解析で、P 値 0.05 以下を統計学的に有意差があるものと評価した。

【結果】

156例全ての症例に腫瘍の完全切除術（R0）が施行された。リンパ節転移は全症例の7.7%(12/156)に認められた。それぞれの項目でリンパ節転移の有無で単変量解析を行った結果、腹部症状、各種腫瘍マーカー（血清CEA、CA19-9、SPan-1、DUPAN-2）でP値0.05以下を示し、関連性が示唆された（Table1）。引き続き単変量解析で有意差を認めた項目を対象に、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、血清SPan-1はリンパ節転移と有意な相関を示した（オッズ比【OR】=7.32；95%信頼区間【CI】=1.10-56.0；P=0.04）（Table2）。

リンパ節転移と血清SPan-1に有意な相関を認めたため、引き続きIPMN由来の浸潤癌を対象に、各種腫瘍マーカーの陽性、陰性別に、カプランマイヤー曲線を使用して予後の評価を行った。結果、血清SPan-1と血清DUPAN-2でそれぞれ予後に有意差を認めた（血清SPan-1, Log-rank test; P=0.0002, 血清DUPAN-2, Log-rank test; P=0.0023）。血清SPan-1、DUPAN-2と予後のさらに詳細な検証を行うため、Cox比例ハザード解析による多変量解析を行った結果、SPan-1のみで予後と相関を認めた（ハザード比【HR】=16.9；95%信頼区間【CI】=2.50-387.2；P=0.002）（Table3）。術後の化学療法、放射線療法の有無は予後と相関がある可能性が考えられたが、SPan-1陽性、陰性でそれぞれ比較しても有意差は認めなかった。また、Invasive IPMNに限定して、術前の画像検査（CT/MRI検査）でのリンパ節腫大と術後の病理検体でのリンパ節転移の相関関係の評価を行ったが、術前にリンパ節転移の指摘が可能であった症例は16.6%(2/12)であった（Table5）。

【考察】

今回の研究で、血清SPan-1はIPMNのリンパ節転移と相関があることが証明された。本研究はIPMNのリンパ節転移と腫瘍マーカーの相関関係の評価した最初の研究である。

今回の研究でリンパ節転移陽性症例は予後が悪いことが示されたが（Figure1）、これは、今までに報告されている研究結果と矛盾しない。また、別の研究でIPMNのリンパ節転移は再発率と相関するとの報告がある。MD-CT（Multi-detector computed tomography）はリンパ節腫大の評価として広く普及しているがその正診率は25-75%と報告されており、また転移ではない反応性のリンパ節腫大を検出してしまふ難点がある。本研究でも、CTでのリンパ節腫大の検出率は16.6%(2/12)であった。これらの結果から、MD-CTはリンパ節転移の診断に関しては不十分であることが示唆された。また、以前の研究でIPMNの嚢胞内の10mm大の結節はリンパ節転移の予測因子になると報告されている。今回の研究ではIPMN由来の浸潤癌のうち63.8%(30/47)で10mm大の結節が認められたが、そのうちリンパ節転移があった症例は23.3%(7/30)であった。また、以前の研究で膵癌症例のリンパ節転移の診断にPET-CT（Positive emission tomography computed tomography）が有用であるとの報告があるが、今回の我々の研究ではIPMN由来の浸潤癌47例中34例にPET-CTが施行されているが術前にリンパ節転移を指摘し得た症例はいなかった。

血清SPan-1やDUPAN-2はIPMN由来の浸潤癌に対する腫瘍マーカーとしては一般的ではない。通常型膵癌での感度は血清SPan-1で70~80%、DUPAN-2で50~60%と言われており、血清SPan-1とDUPAN-2は膵臓、胆道癌の腫瘍マーカーとして知られている。過去の研究で通常型膵癌の根治術後の化学療法中の再発の評価に血清SPan-1の観察が有用であるとの報告がされている。また、別の研究で通常型膵癌の診断の感度において、血清SPan-1は血清CA19-9と比較

して高い感度を示しているとの報告もされているが、一方で特異度や正診性は血清CA19-9と比較し劣っているとも報告されている。また、血清DUPAN-2は高い特異度と正診性を報告されているが、感度が血清CA19-9やSPan-1と比較して劣っていると報告されている。結果として、通常型膵癌の腫瘍マーカーとして血清SPan-1とDUPAN-2はCA19-9と比較して大きなアドバンテージはないものと考えられている。

大腸癌や卵巣癌など全身の様々な癌で、腫瘍マーカーの上昇は予後の悪化と関連性があることが報告されている。その一方で、IPMN由来の浸潤癌の予後と腫瘍マーカーの、特に血清SPan-1とDUPAN-2との関連性についてはあまり知られていない。今回の研究で、血清SPan-1はIPMN由来の浸潤癌とリンパ節転移および予後と関連があることが示された。手術時のリンパ節切除の根治性の有無や、術後の化学療法の有無はIPMN由来の浸潤癌の予後に影響を与えると考えられたが、今回の研究では血清SPan-1陽性群と陰性群ではリンパ節の切除範囲や術後の化学療法の有無に有意な差は認められなかった。それにも関わらず、血清SPan-1陽性群は陰性群と比較して、予後が悪い結果となった。これらの結果から、血清SPan-1が上昇しているリンパ節転移陽性の症例は予後が悪いことが示唆された。また、血清SPan-1は肝、腎機能に影響は受けなかった。

今回の研究では、全症例の中で、特にIPMN由来の浸潤癌の数が少なく、今後さらに症例を蓄積して追加での検証が望まれる。また、別の問題点として、IPMNとSPan-1が陽性になるメカニズムが不明な点である、今回の研究でSPan-1陽性のIPMNはリンパ節に転移しやすい特徴を有している結果となった。こちらもさらに症例を集めてSPan-1が上昇するメカニズムの解明が必要と考えられる。

【結語】

今回の研究で血中SPan-1の上昇はIPMN由来の浸潤癌のリンパ節転移と予後に関連性が認められた。血清SPan-1は手術適応のあるIPMNのリンパ節転移の予測因子として有用であると考えられた。

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|----------------------------------|--|-----|-------|
| 受付番号 | 甲 第 2698 号 | 氏 名 | 山中 広大 |
| 論文題目 Title of Dissertation | 膵管内乳頭粘液性腫瘍のリンパ節転移と血清SPan-1との関連 Association between serum SPan-1 and lymph node metastasis in invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas | | |
| 審査委員 Examiner | 主 査 南 博信 Chief Examiner 副 査 味本 徹夫 Vice-examiner 副 査 伊藤 良平 Vice-examiner | | |

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】
 Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) は粘液を産生する膵腫瘍で、一部で浸潤癌へと進展する。IPMN 由来の浸潤癌は通常型膵管癌と比較し、予後が良いことが報告されている。一方で、リンパ節転移は IPMN 由来の浸潤癌の重要な予後因子であり、リンパ節転移陽性の IPMN 由来浸潤癌は通常型膵管癌と同様に予後不良である。術前検査として CT、MRI、EUS などが行われているが、IPMN 由来浸潤癌のリンパ節転移を術前に予測する良い方法はなく、リンパ節転移の正診率は 25-75%で、また反応性のリンパ節腫大との鑑別も困難であり過剰診断となる可能性がある。本研究では膵 IPMN の切除例を対象に、IPMN のリンパ節転移と関連する因子を検索した。

【方法】
 2000年6月から2015年8月に神戸大学医学部附属病院で切除を受けた浸潤癌47例を含む156例のIPMNの臨床情報を後ろ向きに収集し、リンパ節転移の有無との相関を検討した。年齢、性別、body mass index (BMI)、腹部症状、糖尿病の有無、急性膵炎の既往、アルコールの消費量 (50 g/day 以上)、血清のCEA (5 mg/dl 以上)、CA19-9 (37 U/ml 以上)、SPan-1 (30 U/ml 以上) および DUPAN-2 (150 U/ml 以上)、術前画像検査 (MRCP、CT、EUS) による IPMN の形態 (主膵管型、分枝膵管型、混合型)、位置 (頭部および大きさ (30 mm 以下、30-40 mm、40 mm 以上)、体部、尾部)、主膵管径 (5 mm 以下、5-10 mm、10 mm 以上)、IPMN 内の結節の有無について、カイ二乗検定 (年齢と BMI は t 検定もしくは ANOVA) をリンパ節転移の有無で比較し、ロジスティック回帰分析で多変量解析を行った。予後との関連は log-rank test および Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で検討した。

【結果】
 全ての症例で完全切除術が施行され、リンパ節転移は 7.7% (12/156) で陽性であった。リンパ節転移と関連した因子は、腹部症状、CEA、CA19-9、SPan-1、DUPAN-2 であり、多変量解析では SPan-1 のみが有意な因子となった。また、SPan-1 は Cox 比例ハザード解析でも予後と関連したが、術後の化学療法、放射線療法は予後と関連しなかった。一方、IPMN 由来浸潤癌において、CT や MRI 検査などの術前画像検査所見と病理検体でのリンパ節転移の関連を評価したが、術前にリンパ節転移の指摘が可能であった症例は 16.6% (2/12) のみであった。

【考察】
 今回の研究で、血清 SPan-1 が IPMN のリンパ節転移と関連することが示唆されたが、その機序を今後解明する必要がある。今回の研究で、リンパ節転移陽性症例の予後は悪いこと、術前にリンパ節転移を診断することが困難であることが示されたが、これらはこれまでの報告と合致する。一方、IPMN の嚢胞内の 10mm 大の結節はリンパ節転移と関連すると報告されているが、今回の研究では 10mm 大の結節が認められた IPMN 由来浸潤癌のうちリンパ節転移は 23.3% (7/30) で見られたのみであった。

IPMN 由来の浸潤癌に対する腫瘍マーカーとして一般的なものはないが、今回の研究では血清 SPan-1 が IPMN 由来浸潤癌の予後と関連する可能性が示唆された。

【結語】
 本研究は血中 SPan-1 の上昇が IPMN 由来浸潤癌のリンパ節転移と予後に関連することを示唆したものであり、リンパ節転移の予測可能性を向上させる可能性がある貴重な業績と認める。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。