



Multifocal cysts and incidence of pancreatic cancer concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm.

Ikegawa, Takuya

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7475号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007475>

※ 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

Multifocal cysts and incidence of pancreatic cancer concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm.

多領域の嚢胞と膵管内乳頭粘液性腫瘍併存膵癌の関連

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科学講座消化器内科学分野
(指導教員：児玉裕三教授)

池川 卓哉

1. 背景・目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) に関連する膵悪性腫瘍としては IPMN 由来浸潤癌と IPMN 併存膵癌が知られている。IPMN 併存膵癌は、「IPMN が画像所見、肉眼所見、組織学的所見で明らかで、IPMN と浸潤性膵管癌が組織学的に離れているもの」と定義されている。過去の研究では、IPMN 併存膵癌が IPMN 由来浸潤癌と異なる臨床病理学的な特徴を持つことが報告されている。IPMN 併存膵癌は IPMN 由来浸潤癌よりも非常に予後が悪い事が知られており、IPMN のフォローの際には、IPMN 併存膵癌を来しやすい臨床的特徴や IPMN の形態学的特徴を明らかにすることが重要である。

IPMN 国際診療ガイドライン 2012 年度版では、IPMN の「high risk stigmata」は、閉塞性黄疸を伴う膵頭部病変である、造影される充実性成分の存在がある、主膵管径が 10mm 以上であるものとされており、これらを満たす IPMN は外科的切除が推奨される。また、外科的切除を行わない症例では嚢胞径に応じて定められた間隔で経過観察を行うことが推奨されている。しかし、IPMN 併存膵癌のリスク因子や適切な経過観察方法はこのガイドラインでは述べられていない。過去の研究では IPMN 併存膵癌の嚢胞 (IPMN) は、嚢胞径や主膵管径が小さく、充実成分も伴わない、ガイドラインにおける「high risk stigmata」を持たないものが多いと報告されている。このため、ガイドラインに準じた経過観察方法では、IPMN 併存膵癌を予測・発見することは困難である。

膵癌の前駆病変である膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) や初期の IPMN は孤発性の膵癌患者よりも家族性膵癌患者で膵嚢胞病変として多くみられ、異型が高度のものが多くと報告されている。このことから、多数の嚢胞がある膵臓では膵癌が発生しやすい可能性が考えられ、IPMN を含む膵嚢胞の多発は膵癌のリスク因子となっている可能性がある。しかし、嚢胞が多発することで IPMN 由来浸潤癌や IPMN 併存膵癌の頻度が増加するというエビデンスはなく、今のところ多発する嚢胞と癌との関連性は不明である。

今回我々は、多領域の嚢胞 (IPMN) がある患者の方が IPMN 併存膵癌の発生頻度が高いとの仮説をたてた。この仮説を検証するために、神戸大学医学部附属病院で IPMN または IPMN 併存膵癌に対して外科的切除を行った連続 141 症例のデータベースを用いて、嚢胞の存在領域数と IPMN 併存膵癌との関連を調査した。

2. 対象と方法

2000 年 11 月から 2017 年 2 月に神戸大学医学部附属病院で IPMN または IPMN 併存膵癌に対して外科的切除を行った合計 164 例 (IPMN 142 例、IPMN 併存膵癌 22 例) を対象とした。外科的切除は IPMN 国際診療ガイドラインおよび膵癌診療ガイドラインに沿って施行された。IPMN は、IPMN 国際診療ガイドライン 2012 年版に従って、主膵管型、分枝型、混合型に分類し、画像診断は主に MRCP を用いた。主膵管型の症例は嚢胞がなく主膵管の拡張しか示さないため、嚢胞の存在領域を評価することが困難であるため、主膵管型の 16 例を除外した。また、膵癌の尾側の嚢胞は IPMN と膵癌に伴う貯留嚢胞との鑑別が画像上は困難であるため、膵癌の尾側の嚢胞が病

理学的に IPMN と証明されていない症例（7 例）も除外した。最終的に、141 例が本研究にエントリーされた。

IPMN は組織学的に軽度異形成、中等度異形成、高度異形成、浸潤癌に分類し、軽度から高度異形成を非浸潤 IPMN とし、浸潤癌を IPMN 由来浸潤癌と定義した。この分類により、非浸潤 IPMN（94 例）、IPMN 由来浸潤癌（31 例）、IPMN 併存膵癌（16 例）に分類された。IPMN はヘマトキシリン・エオジン染色や抗ムチン抗体（MUC1・MUC2・MUC5AC・MUC6）を用いた免疫染色の結果により組織学的に胃型・腸型・胆膵型・好酸性顆粒細胞型の 4 つの粘液形質に分類した。術前のカルテから年齢・BMI・性別・IPMN の肉眼分類（主膵管型・分枝型・混合型）・糖尿病の有無・家族歴・アルコール摂取歴・喫煙歴の情報を収集した。

嚢胞の存在領域数は MRCP を用いて膵臓の解剖学的部位（頭部/体部/尾部）の数を評価し、2 つのグループ（1 領域/2 領域以上）に分類した。

IPMN 併存膵癌や IPMN 由来浸潤癌では、膵癌の尾側に位置する嚢胞が IPMN であるか膵癌に伴う貯留嚢胞であるかを鑑別することが困難であるため、膵癌の尾側の嚢胞については、以下のいずれかを満たすものを IPMN と定義した。(1) 画像上、膵癌による主膵管狭窄を伴わないもの。(2) 病理学的に IPMN と診断されたもの。(3) 過去の CT scan で同部位に存在が確認されているもの。これら(1)・(3)の基準をひとつも満たさない嚢胞は貯留嚢胞として IPMN から除外した。7 症例は、これらの基準により IPMN と診断できる嚢胞がないため本研究から除外した。上記の基準により、本研究における「嚢胞」とは、画像的あるいは病理学的に診断された IPMN となった。

カテゴリータデータの関係を評価するために、カイ二乗検定（または Fisher の直接検定）を行った。平均年齢と BMI の比較は、t 検定または ANOVA（分散分析）を行った。まずは、ピアソンのカイ二乗検定を実施して、嚢胞の存在領域数と IPMN 併存膵癌の発生頻度との関連性を評価した。次に、嚢胞の存在領域数と IPMN 併存膵癌や IPMN 由来浸潤癌の発生頻度との関連性を検討するために、交絡因子の調整をした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

3. 結果

嚢胞の存在領域数を、IPMN の病理学的分類（非浸潤 IPMN、IPMN 由来浸潤癌、IPMN 併存膵癌）に従って層別化した。2 領域以上に嚢胞の存在する症例では IPMN 併存膵癌の頻度が高かった（カイ二乗検定）。

臨床的特徴や IPMN の形態学的特徴を嚢胞の存在領域数（1 領域/2 領域以上）に従って分類したところ、年齢のみが嚢胞の存在領域数と関連していた。

年齢で調整した多変量ロジスティック回帰分析で嚢胞の存在領域数と IPMN の病理学的分類の関連について解析を行ったところ、多領域の嚢胞の存在は IPMN 併存膵癌の頻度と関連していた（多変量解析オッズ比=4.11, 95%信頼区間=1.22-18.8, P=0.02）。一方、嚢胞の存在領域数と IPMN 由

来浸潤癌の頻度との間に関連は認めなかった（多変量解析オッズ比=1.19, 95%信頼区間=0.52-2.76, P=0.67）。

5 例の IPMN 併存膵癌が 1 年以上の IPMN の経過観察中に発見された（初回検査から手術までの経過観察期間: 14-42 ヶ月）。全ての症例で嚢胞は初回検査時から 2 領域以上に認め、嚢胞の存在領域数は初回検査時と術直前の検査時で変化はなかった。

4. 考察

IPMN 併存膵癌は IPMN 患者の予後に強く影響するため、IPMN の経過観察中には IPMN 併存膵癌の発生に特に留意する必要がある。IPMN 国際診療ガイドライン 2012 年版の「high risk stigmata」には、閉塞性黄疸を伴う膵頭部病変、造影される充実性成分の存在、主膵管径 10mm 以上がある。これらを伴う IPMN は外科的切除を強く推奨され、外科的切除を行わない IPMN は嚢胞径に応じて定期的な経過観察を推奨されている。しかし、嚢胞径の増大・主膵管の拡張・壁在結節といった IPMN の形態学的特徴は、IPMN 由来浸潤癌の発生の指標とはなるが IPMN 併存膵癌の発生の指標とはならない。ガイドラインでは IPMN 併存膵癌のリスクは考慮されておらず、また IPMN 併存膵癌は予後が非常に悪いために、IPMN 併存膵癌のリスク因子は臨床上重要な課題である。そのため、IPMN 併存膵癌の高リスク群を明らかにする必要がある。

本研究では、2 領域以上の嚢胞(IPMN)の存在が IPMN 併存膵癌の発生頻度と関連していたが、IPMN 由来浸潤癌では関連を認めなかった。単変量解析では、年齢のみが 2 領域以上の嚢胞と関連する因子であったが、年齢で調整した多変量解析でも 2 領域以上に嚢胞があると IPMN 併存膵癌の頻度が高かった。膵癌は、低異型度 PanIN から高異型度 PanIN となり、その後、浸潤癌に進行すると言われているが、この組織学的な進行は KRAS や p53 の変異のような遺伝学的な変化と並行している。IPMN では KRAS 変異を多く認める事が報告がされており、さらに本研究の結果で、IPMN を広い範囲に持つ患者は膵管癌が高頻度にみられることを示した。また、別の遺伝子変異を調査した研究では、IPMN と膵癌の前駆病変である PanIN は、p21 や p16 や活性型 K-ras 変異といった細胞周期を調節する遺伝子を発現するいくつかの遺伝子変化を共有していたが、SMAD4 や MUC1 といったその他の変異は共有していなかったとの過去の報告がある。K-ras や p16 は PanIN の比較的早期からみられる変異と言われており、IPMN と PanIN では初期に起こる遺伝子変異が共通しており、IPMN の多発する膵臓では PanIN も発生しやすい可能性を示唆している。

我々は 2 領域以上の嚢胞の存在が IPMN 併存膵癌発生のリスク因子であることを示した。広い領域に嚢胞が存在する症例では、IPMN 併存膵癌の発生に注意して、厳密な定期検査が推奨される。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2874 号	氏 名	池川 卓哉
論 文 題 目 Title of Dissertation	Multifocal cysts and incidence of pancreatic cancer concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm. 多領域の嚢胞と膵管内乳頭粘液性腫瘍併存膵癌の関連		
審 査 委 員 Examiner	主 査 村上 卓道 Chief Examiner 副 査 小川 巧 Vice-examiner 副 査 伊藤 智雄 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

1. 背景・目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に関連する膵悪性腫瘍としてはIPMN由来浸潤癌とIPMN併存膵癌が知られている。IPMN併存膵癌は、「IPMNが画像所見、肉眼所見、組織学的所見で明らかで、IPMNと浸潤性膵管癌が組織学的に離れているもの」と定義されている。過去の研究では、IPMN併存膵癌がIPMN由来浸潤癌と異なる臨床病理学的な特徴を持つことが報告されている。IPMN併存膵癌はIPMN由来浸潤癌よりも非常に予後が悪い事が知られており、IPMNのフォローの際には、IPMN併存膵癌を来しやすい臨床的特徴やIPMNの形態学的特徴を明らかにすることが重要である。

今回我々は、多領域の嚢胞(IPMN)がある患者の方がIPMN併存膵癌の発生頻度が高いとの仮説をたてた。この仮説を検証するために、神戸大学医学部附属病院でIPMNまたはIPMN併存膵癌に対して外科的切除を行った連続141症例のデータベースを用いて、嚢胞の存在領域数とIPMN併存膵癌との関連を調査した。

2. 対象と方法

2000年11月から2017年2月に神戸大学医学部附属病院でIPMNまたはIPMN併存膵癌に対して外科的切除を行った合計164例(IPMN142例、IPMN併存膵癌22例)を対象とした。外科的切除はIPMN国際診療ガイドラインおよび膵癌診療ガイドラインに沿って施行された。最終的に、141例が本研究にエントリーされた。

IPMNは組織学的に軽度異形成、中等度異形成、高度異形成、浸潤癌に分類し、軽度から高度異形成を非浸潤IPMNとし、浸潤癌をIPMN由来浸潤癌と定義した。この分類により、非浸潤IPMN(94例)、IPMN由来浸潤癌(31例)、IPMN併存膵癌(16例)に分類された。IPMNはヘマトキシリン・エオジン染色や抗ムチン抗体(MUC1・MUC2・MUC5AC・MUC6)を用いた免疫染色の結果により組織学的に胃型・腸型・胆膵型・好酸性顆粒細胞型の4つの粘液形質に分類した。

嚢胞の存在領域数はMRCPを用いて膵臓の解剖学的部位(頭部/体部/尾部)の数を評価し、2つのグループ(1領域/2領域以上)に分類した。

膵癌の尾側の嚢胞については、以下のいずれかを満たすものをIPMNと定義した。(1)画像上、膵癌による主膵管狭窄を伴わないもの。(2)病理学的にIPMNと診断されたもの。(3)過去のCT scanで同部位に存在が確認されているもの。これら(1)・(3)の基準をひとつも満たさない嚢胞は貯留嚢胞としてIPMNから除外した。

カテゴリーデータの関係を評価するために、カイ二乗検定(またはFisherの直接検定)を行った。平均年齢とBMIの比較は、t検定またはANOVA(分散分析)を行った。まずは、ピアソンのカイ二乗検定を実施して、嚢胞の存在領域数とIPMN併存膵癌の発生頻度との関連性を評価した。次に、嚢胞の存在領域数とIPMN併存膵癌やIPMN由来浸潤癌の発生頻度との関連性を検討するために、交絡因子の調整をした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

3. 結果

嚢胞の存在領域数を、IPMN の病理学的分類（非浸潤 IPMN、IPMN 由来浸潤癌、IPMN 併存膵癌）に従って層別化した。2 領域以上に嚢胞の存在する症例では IPMN 併存膵癌の頻度が高かった（カイ二乗検定）。

臨床的特徴や IPMN の形態学的特徴を嚢胞の存在領域数（1 領域/2 領域以上）に従って分類したところ、年齢のみが嚢胞の存在領域数と関連していた。

年齢で調整した多変量ロジスティック回帰分析で嚢胞の存在領域数と IPMN の病理学的分類の関連について解析を行ったところ、多領域の嚢胞の存在は IPMN 併存膵癌の頻度と関連していた（多変量解析オッズ比=4.11, 95%信頼区間=1.22-18.8, $P=0.02$ ）。一方、嚢胞の存在領域数と IPMN 由来浸潤癌の頻度との間に関連は認めなかった（多変量解析オッズ比=1.19, 95%信頼区間=0.52-2.76, $P=0.67$ ）。

5 例の IPMN 併存膵癌が 1 年以上の IPMN の経過観察中に発見された（初回検査から手術までの経過観察期間: 14-42 ヶ月）。全ての症例で嚢胞は初回検査時から 2 領域以上に認め、嚢胞の存在領域数は初回検査時と術直前の検査時で変化はなかった。

4. 考察

IPMN 併存膵癌は IPMN 患者の予後に強く影響するため、IPMN の経過観察中には IPMN 併存膵癌の発生に特に留意する必要がある。ガイドラインでは IPMN 併存膵癌のリスクは考慮されておらず、また IPMN 併存膵癌は予後が非常に悪いために、IPMN 併存膵癌のリスク因子は临床上重要な課題である。そのため、IPMN 併存膵癌の高リスク群を明らかにする必要がある。

本研究では、2 領域以上の嚢胞(IPMN)の存在が IPMN 併存膵癌の発生頻度と関連していたが、IPMN 由来浸潤癌では関連を認めなかった。単変量解析では、年齢のみが 2 領域以上の嚢胞と関連する因子であったが、年齢で調整した多変量解析でも 2 領域以上に嚢胞があると IPMN 併存膵癌の頻度が高かった。膵癌は、低異型度 PanIN から高異型度 PanIN となり、その後、浸潤癌に進行すると言われているが、この組織学的な進行は KRAS や p53 の変異のような遺伝学的な変化と並行している。IPMN では KRAS 変異を多く認める事が報告されており、さらに本研究の結果で、IPMN を広い範囲に持つ患者は膵管癌が高頻度にみられることを示した。また、別の遺伝子変異を調査した研究では、IPMN と膵癌の前駆病変である PanIN は、p21 や p16 や活性型 K-ras 変異といった細胞周期を調節する遺伝子を発現するいくつかの遺伝子変化を共有していたが、SMAD4 や MUC1 といったその他の変異は共有していなかったとの過去の報告がある。K-ras や p16 は PanIN の比較的早期からみられる変異と言われており、IPMN と PanIN では初期に起こる遺伝子変異が共通しており、IPMN の多発する膵臓では PanIN も発生しやすい可能性を示唆している。

本研究では 2 領域以上の嚢胞の存在が IPMN 併存膵癌発生のリスク因子であることを示し

た。広い領域に嚢胞が存在する症例では、IPMN 併存膵癌の発生に注意して、厳密な定期検査が推奨される。

本研究は、IPMN について、予後の悪い併存膵癌を来しやすい臨床的特徴や IPMN の形態学的特徴を明らかにしたものであるが、従来ほとんど検討されていなかったリスク因子について重要な知見をえたものとして価値ある集積であることを認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。