

主論文の要旨

**Increased hardness of the underlying pancreas
correlates with the presence of intraductal papillary-
mucinous neoplasm in a limited number of cases**

〔 限定された症例内では分枝膵管型膵管内乳頭粘液性腫瘍の存在は
背景膵硬度と相関する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：藤城 光弘 教授)

小屋 敏也

【緒言】

膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm ; IPMN）は、膵癌の危険因子であり早期発見が必要な疾患である。しかし、経腹壁超音波検査（ultrasonography ; US）では膵臓全体の約 25%は観察できず、潜在的病変の見逃しが問題となる。

一方で IPMN 背景膵には線維化が起こることが報告されており、膵線維化の評価において shear wave elastography（SW-EG）による弾性率測定は簡便かつ非侵襲的に評価可能な方法と報告されている。

今回我々は SW-EG を用いて正常膵と分枝膵管型 IPMN (branch-duct IPMN ; BD-IPMN) 背景膵の弾性率を比較し、間接的な IPMN の存在診断に応用が可能であるか検討した。

【対象及び方法】

対象

2012 年 10 月から 2016 年 6 月の間に SW-EG 測定が行われた正常膵 183 例、BD-IPMN 123 例が登録され、後方視的に分析された。重度の合併症、重篤な精神症状、膵頭部・膵体部・膵尾部のうち複数領域に BD-IPMN 病変が認められる症例、SW-EG の測定不可能な症例、膵臓を US で描出できなかった症例、息を止めることが困難な症例、および関心領域（region of interest ; ROI）が膵臓に届かなかった症例は除外した。測定成功率を測定総数に対する測定成功数の比と定義し、既報（Kuwahara T, et al. *Pancreatology*. 2016; 16: 1063-8.）に基づき、5 回以上の測定で測定成功率が 60%未満の症例は除外した。正常膵は、内視鏡的超音波検査（endoscopic ultrasound ; EUS）または造影 Computed Tomography（CT）で腫瘍・嚢胞・主膵管拡張がなく、80 g/日以上 of 習慣的飲酒歴がなく、腹部症状がなく、血液検査でアミラーゼおよびリパーゼが基準範囲内にある症例と定義した。BD-IPMN は EUS または造影 CT で主膵管との交通を認める膵嚢胞性病変と定義した。手術症例のうち IPMN 由来浸潤癌と診断されたのは 5 例であったが、本研究では、癌の直接浸潤による線維化の影響を除外するためにこの 5 例も除外した。

使用機器

観測装置には iU22 (Philips Healthcare, Bothell, WA, USA)を用い、C5-1 プローベを使用した。SW-EG は ElastPQ モードを用いて測定した。測定結果が 0.00kPa と表示される場合は測定不成功と定義し、ROI は横 5mm、縦 15mm に設定した。

研究プロトコル

SW-EG 測定は、9 時間以上絶食した後、仰臥位または半座位で心窩部から行われた。B モード像で膵臓が明確に描出された領域において、血管および主膵管を避けて ROI を設定した。5 回以上の測定から得られた成功測定値の中央値を pancreatic elastic module（PEM）と定義した。

検討 1) : 嚢胞に対する ROI の位置による差異がないことを確認するために、描出可能な BD-IPMN 病変の頭側と尾側で測定を行い、PEM を比較した。

検討 2) : 加齢による影響を排除するために、正常膵群と BD-IPMN 群それぞれを年齢で 5 歳間隔に区切り、1 : 1 キャリパーマッチングを使用して年齢調整を行った。その後、PEM と背景因子 (性別、Body Mass Index ; BMI、皮下脂肪厚、膵-体表間距離、大動脈-膵間距離) を比較した。さらに PEM による BD-IPMN 診断能を求めるために、Receiver Operating Characteristic analysis (ROC 解析) を行った。

検討 3) : US で直接嚢胞が描出されなかった (Fig. 1) 17 症例につき評価を行い、検討 2 で得られたカットオフ値を用いて診断能を算出した。

統計学的解析

測定値の比較には Mann-Whitney U 検定を用いて解析を行った。1 : 1 キャリパーマッチングを用いて年齢調整を行った正常膵群と BD-IPMN 群の比較には、測定値の比較にウィルコクソンの符号付き順位検定を用い、性別比にマクネマー検定を用いた。 $P < 0.05$ を有意とした。PEM による BD-IPMN の診断能につき、ROC 解析からカットオフ値、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率を算出した。統計ソフトは、SPSS ver.22.0 (SPSS, Chicago, IL) を使用した。

【結果】

SW-EG を測定した正常膵 183 例および BD-IPMN 123 例のうち、それぞれ 108 例および 89 例 (測定 103 箇所) が検討対象となった (Fig. 2)。

検討 1) : BD-IPMN の PEM (四分位範囲) は、病変頭側で 4.61 (3.54-6.54) kPa、尾側で 5.35 (3.53-7.75) kPa であり、有意差は認められなかった ($P = 0.471$)。病変両側で PEM を測定した 14 例では、頭側で 5.38 (3.76-9.36) kPa、尾側で 5.25 (4.75-6.81) kPa であり、有意差は認められなかった ($P = 0.549$) (Table 1)。

検討 2) : 年齢調整を行うと正常膵群の PEM は 3.27 (2.51-4.73) kPa、BD-IPMN 群の PEM は 5.38 (3.98-8.54) kPa であり、BD-IPMN 群が有意に高かった ($P < 0.001$) (Fig. 3)。その他の背景因子には差は認められず (Table 2)、ROC 解析から得たカットオフ値 4.75kPa を用いると、感度 75.3%、特異度 64.4%、陽性的中率 72.3%、陰性的中率 67.9%、正診率 69.9%であった (Table 3)。

検討 3) : US で膵嚢胞を描出できなかった症例のカットオフ値による診断能は、17 例中 10 例 (58.8%) が陽性の結果であった (Table 4)。

【考察】

加齢も膵線維化の原因となるが、本研究では年齢調整後、BD-IPMN 背景膵の PEM は正常膵の PEM より有意に高く、BD-IPMN が背景膵実質の線維化の原因となり得ることが示唆された。線維化の原因としては、BD-IPMN では拡張膵管周囲間質に線維化が誘発されると報告されている (Kakizaki Y, et al. Pancreas. 2016; 45: 1145-52.)。

本研究では、病変の頭側と尾側の PEM に差が認められなかったため、病変の位置によらず、線維化が存在する場合には IPMN が存在する可能性がある。PEM の測定により線維化を評価できれば、US で描出されない IPMN の存在を予測し、CT や EUS など

の精査のきっかけとなり、BD-IPMN の早期発見につながる可能性がある。

本研究は、年齢調整を使用した後方視的研究であり、カットオフ値を設けて前向きな検討を行う必要がある。さらに BD-IPMN と正常膵を比較するという限定的なコホートで行われており、EUS、CT によって慢性膵炎、膵癌の除外を行っているが、線維化は腫瘍や炎症の影響を受けるため PEM 高値例は描出困難な小病変などによる線維化の影響を受けている可能性がある。

【結語】

加齢に伴う膵線維化を考慮しても、BD-IPMN 背景膵の PEM は正常膵より高値であったことから、背景膵実質の SW-EG 測定が BD-IPMN の存在診断に有用であることが示唆された。