

令和元年8月30日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19811

研究課題名(和文)画像病理比較を基盤とした限局性自己免疫性膵炎と膵癌の高精度鑑別手法の確立

研究課題名(英文)The establish of differential method between focal AIP and pancreas cancer based on the radiopathologic comparison.

研究代表者

井上 大(Inoue, Dai)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：00645129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性膵炎と膵癌は治療法が全く異なり、両者を鑑別することが重要である。膵腫瘍性病変の診断はCT、MRIといった画像診断で行うことが多いが現時点で腫瘍を形成する自己免疫性膵炎(focal AIP)と膵癌を鑑別することは非常に困難である。そのため本研究では膵癌とfocal AIPを画像で鑑別し得る所見を明らかにするために画像所見を比較して検討を行った。

検討の結果、focal AIPでは腫瘍内に点状の濃染がみられ、内部が均一である頻度が有意に高く、また腫瘍辺縁にcapsule-like rimがみられることが特徴であった。こういった画像所見に基づいて今後両者の鑑別が可能となることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

。Focal AIPはステロイド内服で治療が可能であるにも関わらず、膵癌と鑑別が困難であるが故に、不必要な切除術が施行されてきた症例があり、また反対に膵癌にステロイド治療が施行され、適切な治療時期を逸してしまっている症例が少なからず存在していたが本研究により明らかにされた画像所見が広く認識されるようになるとCT、MRIといった低侵襲の画像検査で両者の鑑別が可能となり、膵腫瘍性病変を有する患者さんにとって大きなメリットとなる。

研究成果の概要(英文)：Treatment for autoimmune pancreatitis differ from that for pancreas cancer. Though, the diagnosis of pancreas mass lesions largely depend on imaging examinations such as CT and MRI, imaging discrimination of mass forming autoimmune pancreatitis (focal AIP) and pancreas cancer remains challenging. Thus, in this study, we compared imaging features of focal AIP and pancreas cancer to reveal the imaging findings that can discriminate these two conditions.

We found that multiple dot-like enhancement, homogeneous enhancement and capsule-like rim were noted with high prevalence. Relying on these imaging findings, precise discrimination between focal AIP and pancreas cancer will be expected to be possible.

研究分野：膵画像診断

キーワード：自己免疫性膵炎 膵癌 Focal AIP CT MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis; AIP)は中高年男性に好発する膵炎の一種であり、ステロイド治療が奏功する。全身疾患であるIgG4 関連疾患の膵部分症として認識され、血清IgG4値が高値を示すことが知られ、血清診断マーカーとして用いられる。また膵外病変(胆管、腎臓、後腹膜など)を伴うことがあり、診断の一助となる。さらに画像所見として膵実質のソーセージ様腫大、capsule-like rim、びまん性膵管狭細化といった特徴的な所見が知られており、典型像に関しては診断に迷うことは少ない。一方でAIP 症例のなかには限局性に腫瘤形成を呈し(focal AIP)、膵癌との鑑別が困難な症例が存在する。膵癌は外科的切除、化学療法/放射線治療が施行されるのに対し、focal AIP はステロイド治療が奏功するため、両者の鑑別は非常に需要である。鑑別には画像検査や血清IgG4 値、腫瘍マーカーの他、超音波内視鏡下生検等も併用されるが鑑別困難で不必要な外科的切除が行われる症例や逆に膵癌にステロイド治療が行われてしまう症例が存在する。このため、focal AIP と膵癌を鑑別し得る画像所見の確立が急務である。

2. 研究の目的

Focal AIP と膵癌の鑑別に有用な画像所見として腫瘤内の斑状濃染(speckled enhancement)や後期相での均一濃染、腫瘤内を膵管が貫通する duct-penetrating sign が報告されているがこれまで多数症例で切除症例を用いて直接膵癌と画像病理所見の比較を行った研究は存在せず、また上記の画像所見がどのような病理所見を反映したものであるかが明らかになっていなかった。Focal AIP も膵癌も dynamic CT で乏血性腫瘤として描出され、豊富な腫瘤内線維化を反映して漸増性の造影効果を示すなど、類似した画像所見を呈するもののこれまでの報告で腫瘤内の線維化の分布が異なることが知られている。Focal AIP では線維化は膵管周囲や小葉間間質、腫瘤と周囲脂肪組織の inter face を中心に生じ、腫瘤内小葉構造破壊が乏しいのに対し、膵癌では線維化は腫瘤全体にランダムに生じ、浸潤性を反映して腫瘤内小葉構造の破壊や周囲脂肪組織浸潤や神経叢浸潤を生じる。こういった病理所見の差異が画像所見の差異として検出できる可能性がある。今回我々は focal AIP と膵癌の切除症例を用いて画像所見の比較検討を行い、両者を鑑別し得る画像所見を背景の病理所見と併せて明らかにし、臨床に寄与することを目的に研究を行った。

3. 研究の方法

本研究は当院および北陸関連施設ならびに本邦の研究協力施設の倫理委員会の承認を得て行った。後方視的な非介入研究であるため、書面での同意取得は免除された。

対象は2005年1月~2016年12月に各施設で外科的切除を施行された focal AIP および膵癌症例でいずれの症例も術前に化学療法やステロイド治療といった加療を行われていない症例として症例集積を行った。最終的に focal AIP 21 症例、膵癌 50 症例(膵癌症例はいずれも当院症例)を集積し、これらの症例に対して解析を行った。各症例の臨床データ(主訴、年齢、性別、血清マーカーなど)および術前に施行された全ての画像検査を収集した。画像データは匿名化した DICOM data として集積した。評価は臨床情報、画像所見、病理所見でおのおの下記の項目で評価を行った。

<臨床情報>

Focal AIP (n=21, 男性/女性 16/5, 年齢 56-81 歳、平均 68 歳)。膵癌 (n=50, 男性/女性 28/22, 年齢 34-84 歳、平均 69 歳)。初診時症状および肝機能、膵酵素に関して比較を行った。血清 IgG4/IgG 値は focal AIP 症例では 8 例で測定されており 77-578 mg/dL, 平均 225 mg/dL)。腫瘍マーカーは CA19-9, CEA に関して集積し、AIP, 膵癌群で比較を行った。

<画像所見>

画像所見としては術前に施行された dynamic CT, MRI 画像を集積、比較を行った。

Dynamic CT, MRI における造影プロトロール、各シークエンスの撮像パラメーター、撮像機種に関する詳細情報も併せて集積したが後方視的な研究であるため、一致したプロトコールでは撮像されていない。

術前 dynamic CT は AIP、膵癌とも全例で施行されていたが MRI は AIP 17 例、膵癌 27 例で施行されていた。Dynamic CT の撮像プロトコールも統一はされていないものの全例で膵実質相(造影剤急速静注後 35-45 秒) 静脈相(造影剤急速静注後 120-150 秒)の画像が得られており、これらに関して評価、解析を行った。

評価項目

画像所見に関しては二名の膵臓画像診断を専門とする放射線科医(経験年数 17 年、6 年)の合議で評価を行った。

腫瘤の存在部位(頭部、体部、尾部)、サイズ(dynamic CT 膵実質相横断面像の最大断面で評価)。

周囲脂肪組織との境界面性状(平滑、毛羽立ち、浸潤)。周囲脂肪組織の毛羽立ちは腫瘤から周囲脂肪組織内に垂直方向に伸びる線状/索状構造と定義した。

膵内多発病変の有無。

周囲血管(腹腔動脈、上腸間膜動脈、脾動脈、門脈、上腸間膜静脈、脾静脈)浸潤の有無(180°以上接しているもの、内腔狭窄があるものを陽性として記録)。

Dynamic CT の各造影相における CT 値、造影パターン(早期濃染/漸増性濃染)。

膵実質相画像での腫瘤内造影パターン(均一濃染/speckled enhancement/リング状)。

後期相画像の造影パターン(均一/不均一)。

末梢主膵管拡張 (3mm 以上)の有無。

腫瘍内主膵管貫通像(duct-penetrating sign)、後期相における膵管周囲線状濃染像。

Capsule-like rim の有無。

膵外病変 (IgG4 関連病変 (胆管、腎臓、後腹膜など) 肝転移、播種、リンパ節腫大)。MRI においては各シークエンス (T1, T2, 拡散強調像) における腫瘍の相対信号 (低信号、等信号、高信号) の評価。

Dynamic MRI もしくは脂肪抑制 T1 強調像における speckled pattern の有無。

腫瘍内膵管貫通像 (duct-penetrating sign)。

膵内および膵外胆管狭窄/拡張の有無。

膵内胆管壁の肥厚/造影効果の有無。

Capsule-like rim の有無。

<病理所見>

AIP、膵癌症例ともに画像病理比較、特に線維化の分布やパターンを評価するために腫瘍中心部、主膵管周囲、腫瘍と周囲脂肪組織の境界面および腫瘍と正常膵実質との境界面を含む病理切片に関して各部位で 3-5 枚程度の未染色標本を集積し、HE 染色および免疫染色 (Azan、Massontrichrome 染色) を行った。また AIP 症例に関しては IgG4/IgG、EvG の免疫染色を追加して診断の確定を行った。

病理標本における評価項目は以下の通りである。

線維化分布 (小葉間隔壁、膵管周囲、腫瘍/周囲脂肪組織境界面など)

腫瘍内小葉破壊の有無

周囲脂肪組織内への炎症/腫瘍細胞浸潤の有無。

病変内部壊死/変性/出血の有無。

4. 研究成果

臨床所見

主訴は AIP 群では黄疸 (n=4)、腹痛 (n=5) で発症した症例がある一方で 7 例では無症状で他疾患の精査を契機に病変が発見されていた。膵癌群では 13 例で黄疸、6 例で腹痛症状を呈した他、18 例では無症状で偶発的に病変が指摘されていた。

腫瘍の局在は AIP 群では頭部 9、体尾部 12 例に腫瘍が存在しており、対する膵癌では頭部 33 例、体尾部 17 例であった。

腫瘍サイズは AIP では平均 31.4mm(15-64 mm)、膵癌では 32.1mm(14-62 mm)であった。腫瘍はいずれも単発で多発病変は AIP、膵癌とも認めなかった。

画像所見では AIP、膵癌ともに単純 CT では周囲膵実質と等吸収を呈し、膵実質相から静脈相にかけて漸増性の増強効果を示した。

Dynamic CT では膵実質相においては AIP 15 例、膵癌 40 例で低吸収腫瘍として描出され、静脈相では AIP 7 例、膵癌 9 例が高吸収を呈した。また後期相では AIP は 16 例で均一に濃染された ($p<0.05$)。

末梢主膵管拡張は AIP では 9 例、膵癌では 37 例にみられ、膵癌では高頻度に尾側実質萎縮を伴っていた。

MRI の T1 強調像 (T1WI) では AIP、膵癌とも低信号を呈し、T2WI では AIP では 17 例が淡い高信号を呈したのに対し、膵癌では 14 例が淡い高信号を示し、13 例で等信号であった。DWI では AIP 症例では 17 例が高信号を呈した。膵癌症例も同様に 23 例で高信号を呈したものの 1 例では等信号で同定困難であった。

Speckled enhancement は AIP において主に dynamic CT 実質相で 15 例にみられた一方で膵癌では 3 例にのみ確認された ($p<0.05$)。

胆管拡張は AIP 6 例、膵癌 21 例にみられた。膵内胆管、膵外胆管壁肥厚は AIP、膵癌おのおの 7,9 例、2,0 例にみられ、膵内胆管壁肥厚はいずれも膵頭部に病変を有する症例にみられた。腫瘍内膵管貫通像(duct-penetrating sign)は AIP 症例で 3 例にみられた一方で膵癌ではみられなかった。

また capsule-like rim は AIP 症例のみで確認され (9/21)、膵癌症例では認めなかった。

周囲脂肪組織との境界面は AIP では 17 例で平滑であり、境界が明瞭であったが膵癌では 15 例で周囲脂肪組織内への線状の毛羽立ち像がみられた。AIP では周囲脂肪組織への毛羽立ち像は 4 例にみられるのみであった。

IgG4 関連の膵外病変は 2 例のみにみられ、いずれも腎病変であった。

画像病理所見比較

画像病理の比較においては特に特徴的であった腫瘍内 speckled enhancement であるが病理組織では線維化は主に小葉間隔壁を主座に形成されており、腫瘍内小葉構造は保たれており、腫瘍内に取り残された小葉構造が膵実質相での濃染像として認識されたものと考えられ、AIP に特徴的な所見であると考えられた。Speckled enhancement が確認されなかった AIP では小葉破壊はないものの小葉内線維化が比較的高度であり、これにより膵実質相での濃染を呈さなかったものと推測された。また AIP の特徴的な画像所見として周囲脂肪組織との境界面が明瞭であった点が挙げられるが同部では病理組織学的に腫瘍と脂肪組織間に線維化が形成されており、これに伴う変化であった。また境界部の線維化が高度な症例では画像上同部は capsule-like rim として描出されていた。一方膵癌症例でみられた腫瘍周囲の毛羽立ち像は主に背側でみられ、病

理では主に神経叢浸潤、被膜外浸潤を反映した所見であった。これまで報告はないものの周囲脂肪組織との境界面の所見は AIP と膵癌との鑑別に非常に有用な所見であると考えられた。膵管周囲の線維化は AIP 群で多くみられたもののこの線維化を画像で直接描出できた症例はみられなかった。ただ、3 例の AIP でみられた duct-penetrating sign は膵管周囲炎に伴う膵管の締め付け像を間接的に反映した所見と考えられた。また AIP では大多数の症例において後期相で均一に濃染されたがこれは腫瘤内の病変分布が比較的均一で病変内に壊死や変性の乏しいことを反映した所見と考えられた。

今回の検討において focal AIP と膵癌との鑑別において speckled enhancement、周囲脂肪組織との境界が明瞭である点、capsule-like rim は AIP に非常に特徴的な画像所見と考えられ、これらの所見はいずれも腫瘤内での線維化の分布と小葉構造の破壊の乏しいといった病理学的な背景を反映した所見であり、日常臨床において両者の鑑別点として非常に有用な画像所見であることが示された。一方で腫瘤周囲の毛羽立ち像は膵癌を強く示唆する所見であり、この所見がみられた場合には血清 IgG4 値に関わらず、膵癌を念頭に精査を進めるべきである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Inoue D, et al. CT findings of IgG4-related thoracic paravertebral lesion as a part of systemic manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 May 23;1-6. doi:10.2214/AJR.18.20834. (査読あり)
2. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jan;26(1):9-42. doi:10.1002/jhbp.596. Epub 2019 Jan 18. (査読あり)
3. Takeji A, Yamada K, Inoue D, et al. A case of IgG4-related kidney disease with predominantly unilateral renal atrophy. *CEN Case Rep.* 2019 Feb;8(1):8-13. doi:10.1007/s13730-018-0355-9. Epub 2018 Jul 30. (査読あり)
4. Otani K, Inoue D, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. *Oncotarget.* 2018 Jan 9;9(6):6691-6706. doi:10.18632/oncotarget.24068. eCollection 2018 Jan 23. (査読あり)
5. Toshima F, Inoue D, et al. Qualitative and quantitative evaluation for morphological changes of the splenic artery in autoimmune pancreatitis: novel imaging findings for differentiation from pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Dec;43(12):3357-3366. doi:10.1007/s00261-018-1634-9. (査読あり)
6. Otani K, Inoue D, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. *Oncotarget.* 2018. Jan 9;9(6):6691-6706. doi:10.18632/oncotarget.24068. eCollection 2018 Jan 23. (査読あり)
7. Otani K, Inoue D, et al. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease. *Histopathology.* 2018 Jul;73(1):49-58. doi:10.1111/his.13513. Epub 2018 May 2. (査読あり)
8. Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, et al. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan;28(1):188-192. doi:10.3109/14397595.2015.1081743. Epub 2015 Sep 18. (査読あり)

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 井上 大、IgG4 関連疾患の画像所見、第 3 回 北海道免疫疾患セミナー@京王プラザホテル 札幌、2018/11/16、札幌
2. 井上 大、IgG4 関連疾患の諸臓器病変の画像所見と鑑別すべき疾患～放射線科の視点から～第 36 回日本眼腫瘍学会 2018/11/3、金沢
3. 井上 大、知っておくべき IgG4 関連疾患の画像診断、第 8 回 Radiology Update in Gifu 2018/10/26、岐阜
4. 井上 大、IgG4 関連疾患の画像所見(心血管系病変を除く)、第 47 回断層映像研究、2018/10/19-20、札幌
5. 井上 大、膵癌と鑑別を要する良性疾患、第 54 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2018/10/5-7、福岡
6. 井上 大、腹部領域の IgG4 関連疾患の画像診断-肝胆膵領域を中心に-、第 8 回肝胆膵セミナー in Yamaguchi、2018/9/12、山口

7. 井上 大、腹部領域の IgG4 関連疾患の画像所見-肝胆膵領域を中心に-、第 69 回日本消化器画像診断研究会、2018/8/31-9/1、金沢
8. 井上 大、全身疾患に伴う膵病変の画像所見 (IgG4 関連疾患を念頭に)、第 77 回日本医学放射線学会総会、2018/4/12-15、横浜
9. 井上 大、膵胆道系の画像診断 (画像と病理の対比)、第 63 回日本病理学会秋期特別総会、2017/11/2-3、東京
10. 井上 大、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に CT, MRI は有用か?、第 53 回日本胆道学会学術集会、2017/9/28-29、山形
11. 井上 大、「IgG4 関連疾患-上腹部病変-」、第 76 回日本医学放射線学会総会、2017/4/13-16、横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：