

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08409

研究課題名(和文) IPMNに対する良悪性診断と術後再発リスク因子の提唱

研究課題名(英文) Diagnosis of benign and malignant IPMN and proposal of risk factors for postoperative recurrence

研究代表者

脇岡 範 (Hijioka, Susumu)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医長

研究者番号：50765394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：術前の良悪性の判断が困難な膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に対し術前に評価した3因子(病型、結節径、嚢胞径)を用いて、すべての病型に適用可能な新しい悪性予測モデルを作成した。悪性予測能はAUC0.76に相当し、分枝型ではAUC0.79と非常に高い診断能であった。また、切除後の残膵再発の独立危険因子は、術前症状あり、膵体尾部発症、主膵管型>10mm、IPMCの4因子であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は、術前の良悪性診断が困難であり、未だに定まった手術適応がない。この癌予測モデルは、汎用性の高い病型、結節径、嚢胞径を用いており実臨床においても測定可能であり、使いやすい。また信憑性も高く、多くの論文に引用されている。術後のフォローにおいても、長期成績の報告が少なかったが、今回、再発頻度、リスク因子が明らかとなり、より慎重にかつ長期にフォローアップする必要性が証明された。

研究成果の概要(英文)：We developed a new malignancy prediction model applicable to all types of intraductal papillary mucinous tumors (IPMN), which are difficult to determine preoperatively whether they are benign or malignant, using three factors evaluated preoperatively (lesion type, nodule diameter, and cyst diameter).

A new malignancy prediction model applicable to all disease types was developed using three factors (disease type, nodule diameter, and cyst diameter) evaluated preoperatively for intraductal papillary mucinous tumors (IPMN), which are difficult to determine preoperatively as benign or malignant. The malignant predictive ability was equivalent to AUC0.76, and for the branched type, the diagnostic ability was AUC0.79, which is very high. The independent risk factors for recurrence of residual pancreas after resection were four factors: preoperative symptoms, pancreatic body tail onset, main pancreatic duct type >10 mm, and IPMC.

研究分野：膵がん

キーワード：IPMN 膵がん 膵嚢胞

1. 研究開始当初の背景

IPMN は、最も頻度の高い嚢胞性膵腫瘍である。腺腫から非浸潤癌を経て浸潤癌となる経過が典型例である。一般的には腺腫にとどまる低悪性度の疾患であるが、ひとたび浸潤癌となるとその予後は不良となる。このため手術適応か経過観察可能かを正しく判断することが重要となる。

しかし膵嚢胞性腫瘍は内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP) による経乳頭からの生検が不能で、超音波内視鏡 (EUS) 下穿刺吸引法 (EUS-FNA) を用いた良悪性判定も検体量不足や、播種の危険性があることから推奨されておらず、画像診断に委ねられるところが多く、良悪性の診断精度は他臓器腫瘍と比較して極めて低い。IPMN ガイドライン (GL) が 2006 年に刊行され、さらに 2012 年、2017 年に改訂された。これらによって IPMN の診断と治療の指針について一定の方向性が示されたが、未解決な部分も多い。このため実地診療においては、未だに多数の良性病変が切除されていたり、浸潤癌を見落とされたりと言った問題が山積している。そこで、より信頼度が高く臨床的に有用な IPMN に対する癌予測モデルの作成 を作成した。このモデル作成にあたっては EUS 検査を高精度で施行しかつ IPMN 切除例の多い国内 11 施設を選定し、術前に EUS および CT/MRCP を用いて詳細に画像診断が行えた全 1130 例の IPMN 外科切除症例の画像所見、手術所見、病理所見、予後について解析を行った。これほどの IPMN 切除例の臨床病理学的所見および、予後に関するデータは日本国内でもなく、世界的にも報告がない。そこで、多数の IPMN 切除症例の情報から IPMN に関する unmet needs と考えられる以下の 3 点を計画した。

- (1) 人工知能 (AI) による術前診断能
- (2) 切除後の再発因子の検討
- (3) 膵液細胞診による術前診断能

2. 研究の目的

人工知能 (AI) による術前診断能

人工知能 (AI) は脳神経系回路を模した予測モデルの一つで、個々の症例の特徴パターンを学習することによって、高精度の予測を可能とする技術である。情報技術の発達により多量のデータの解析が可能となってきたため、AI による予測精度は飛躍的に向上しており、医学領域への応用も散見され始めている。今回、AI を用いて以下の方法で、良悪性診断能を検討し、IPMN に対する癌予測モデルと術前診断能を比較検討する。

IPMN 切除後の再発因子の検討

IPMN 切除後症例の長期経過観察に関する報告は少なく、再発頻度、overall survival (OS)、disease-free survival (DFS)、再発リスク因子についてのエビデンスは極めて乏しいため IPMN 切除後の経過観察方法に関しても一定の方法は確立していない。本研究で 1130 例の IPMN 切除症例を解析でき、より信頼性の高い IPMN 切除後の成績を出す。

膵液細胞診による術前診断能

IPMN の手術適応や良悪性鑑別の鑑別には、画像所見とともに ERCP が行われ膵液を採取し、膵液細胞診による悪性度評価から手術適応の可否を選択する方法もある。これまで、IPMN における膵液細胞診の報告は散見されるが、いずれも 50-200 例規模の切除例の報告であり、成績は一定していない。多施設共同研究により、IPMN 切除症例の術前後の病理診断を解析することで、術前膵液細胞診の診断能を今一度見直すこと

を目的とする。

3. 研究の方法 人工知能 (AI) による術前診断能

IPMN 多施設研究で集積した症例から、画像所見 (嚢胞径、結節高、主膵管径)、採血所見 (CEA, CA19-9, AMY)、膵液細胞診、患者背景因子 (年齢) を集積する。症例を学習データと検証データに分割する。癌予測モデルと同様の分割で、外的妥当性の検証を行う。人工知能のアルゴリズム (deep neural networks および light GBM) を用いて学習させる。悪性を 1、良性を 0 とラベルすることで悪性予測値を各症例で算出する。主要評価項目は人工知能から算出した悪性予測値を用いた良悪性診断の正診率とし、副次評価項目は、AUROC、感度特異度、癌予測モデルとの診断能の比較。

IPMN 切除後の再発因子の検討

今回の 1130 例のうち、術後観察期間中央値は 1882 日 (21 日-7341 日) で、非浸潤癌以上の悪性症例は 603 例 (全体の 53.3%) で、再発有りの症例は 176 例 (全体の 15.5%) であった。

そこで、再発頻度、再発形式 (IPMC での再発、通常型膵癌の発生)、OS、DFS を評価項目とし、その後、多重ロジスティック回帰分析による再発危険因子の同定を行い提唱する。

膵液細胞診による術前診断能

膵液細胞診を施行した 911 症例のプレパラートを取り寄せ、柳澤が細胞診の中央病理診断を行う。このことによって施設間のバラツキを最小化した良悪性診断が可能となり、高い質が担保された報告が可能となる。

4. 研究成果

術前の良悪性の判断が困難な膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) に対し術前に評価した 3 因子 (病型、結節径、嚢胞径) を用いて、すべての病型に適用可能な新しい悪性予測モデルを作成した。悪性予測能は AUC0.76 に相当し、分枝型では AUC0.79 と非常に高い診断能であった。また、切除後の残膵再発の独立危険因子は、術前症状あり、膵体尾部発症、主膵管型 >10mm、IPMC の 4 因子であった。膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は、術前の良悪性診断が困難であり、未だに定まった手術適応がない。この癌予測モデルは、汎用性の高い病型、結節径、嚢胞径を用いており実臨床においても測定可能であり、使いやすい。また信憑性も高く、多くの論文に引用されている。術後のフォローにおいても、長期成績の報告が少なかったが、今回、再発頻度、リスク因子が明らかとなり、より慎重にかつ長期にフォローアップする必要性が証明された。

〔雑誌論文〕

- 1) [Kuwahara T](#), Hara K, Mizuno N, Haba S, et al. Current status of artificial intelligence analysis for endoscopic ultrasonography Dig Endosc 10.1111/den.13880
- 2) [Hijioka S](#), [Okusaka T](#). Enormous Potential of Endoscopic Ultrasound-guided Liver Biopsies. Intern Med. 60, 1655-1656, 2021
- 3) [Hijioka S](#), Nagashio Y, Ohba A, Maruki Y, Okusaka T. The Role of EUS and EUS-FNA in Differentiating Benign and Malignant Gallbladder Lesions. Diagnostics (Basel) 11, 1586, 2021.

- 4) Fujita Y, Hirono S, Kawai M, Okada KI, Miyazawa M, Kitahata Y, Ueno M, Hayami S, Kobayashi R, Yanagisawa A, Yamaue H.
Malignant potential and specific characteristics of pure main duct type intraductal papillary mucinous neoplasm. *Eur J Surg Oncol* 2021.
- 5) Kim HS, Song W, Choo W, Lee S, Han Y, Bassi C, Salvia R, MarYchegiani G, Wolfgang CL, He J, Blair AB, Kluger MD, Su GH, Kim SC, Song KB, amamoto M, Hatori T, Yang CY, Yamaue H, Hirono S, et al.
Development, validation, and comparison of a nomogram based on radiologic findings for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An international multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021.
- 6) Kitamura H, Hijioka S, Nagashio Y, Ban D, Esaki M, Okusaka T, Saito.
A case of high grade pancreatic intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic ultrasoundguided fine needle aspiration. *Endoscopy.* 2022.

【図書】

- 1) 大塚 隆生, 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN), *日本医事新報*,43-44,2022.
- 2) 大塚 隆生, 【グローバルな視点からみた膵疾患 update】IPMN 国際診療ガイドライン 次期改訂に向けて, *膵臓*, 238-244,2021.
- 3) 清水 泰博, 山上 裕機, 真口 宏介, 廣野 誠子, 夏目 誠治, 奥野 正 隆, 川勝 章司, 原和生, 肱岡 範, 柳澤 昭夫. 【分枝型 IPMN の長期予後と進展様式】IPMN 国際診療ガイドライン第3版の検証 今後の改訂に向けて 分枝型 IPMN の診療方針選択のアルゴリズム 結節径の悪性診断能と悪性予測モデルの導入, *肝胆膵*, 861-866.2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ideno N, Mori Y, Nakamura M, Ohtsuka T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Early detection of pancreatic cancer: role of biomarkers in pancreatic fluid samples.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10121056.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R, Matsuda R, Mori Y, Nakata K, Watanabe M, Oda Y, Nakamura M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Remnant pancreatic cancer after pancreatic resection for early-stage pancreatic cancer: Is it more frequent compared to advanced-stage cancer?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery.	6. 最初と最後の頁 448-454.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12340. eCollection 2020 Jul.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda R, Miyasaka Y, Ohishi Y, Yamamoto T, Saeki K, Mochidome N, Abe A, Ozono K, Shindo K, Ohtsuka T, Kanetake C, Nakamura M, Oda Y.	4. 巻 271
2. 論文標題 Concomitant intraductal papillary mucinous neoplasm in pancreatic ductal adenocarcinoma is an independent predictive factor for the occurrence of new cancer in the remnant pancreas.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 941-948.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003060.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyasaka Y, Ohtsuka T, Matsuda R, Mori Y, Nakata K, Ohuchida K, Nakamura M.	4. 巻 50
2. 論文標題 High-risk lesions in the remnant pancreas: fate of the remnant pancreas after pancreatic resection for pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 832-840.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01852-3. Epub 2019 Jul 25.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirono S. and Yamaue H.,	4. 巻 50
2. 論文標題 Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery. Today	6. 最初と最後の頁 50-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01931-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirono S., Shimizu Y., Ohtsuka T., Hara K., Kannno A., Koshita S., Hanada K., Kitano M., Inoue H., Itoi T., Ueki T., Shimokawa T., Hijioka S., Yanagisawa A., Nakamura M., Okazaki K., and Yamaue H	4. 巻 55
2. 論文標題 Recurrence patterns after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas; a multicenter, retrospective study of 1074 IPMN patients by the Japan Pancreas Society.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 86-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01617-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y., Hijioka S., Hirono S., Kin T., Ohtsuka T., Kanno A., Koshita S., Hanada K., Kitano M., Inoue H., Itoi T., Ueki T., Matsuo K., Yanagisawa A., Yamaue H., Sugiyama M., and Okazaki K	4. 巻 272
2. 論文標題 New model for predicting malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann. Surg	6. 最初と最後の頁 155-162.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.00000000000003108	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kang JS., Lee C., Song W., Cho W., Lee S., Han Y., Bassi C., Salvia R., Marchegiani G., Wolfgang CL., He J., Blair AB., Kluger MD., Su GH., Kim SC., Song KB., Yamamoto M., Higuchi R., Hatori T., Yang CY., Yamaue H., Hirono S., Satoi S., Fujii T., Hirano S., Lou W., Hashimoto Y., Shimizu Y et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk prediction for malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: logistic regression versus machine learning.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 20140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76974-7.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Hijioka S, Hirono S, Kin T, Ohtsuka T, Kanno A, Koshita S, Hanada K, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Ueki T, Matsuo K, Yanagisawa A, Yamaue H, Sugiyama M, Okazaki K.	4. 巻 272
2. 論文標題 New Model for Predicting Malignancy in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Surg	6. 最初と最後の頁 155-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003108.PMID: 30499803	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kang JS, Lee C, Song W, Choo W, Lee S, Lee S, Han Y, Bassi C, Salvia R, Marchegiani G, Wolfgang CL, He J, Blair AB, Kluger MD, Su GH, Kim SC, Song KB, Yamamoto M, Higuchi R, Hatori T, Yang CY, Yamaue H, Hirono S, Satoi S, Fujii T, Hirano S, Lou W, Hashimoto Y, Shimizu Y,	4. 巻 18
2. 論文標題 Risk prediction for malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: logistic regression versus machine learning.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 20140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76974-7.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirono S, Shimizu Y, Ohtsuka T, Kin T, Hara K, Kanno A, Koshita S, Hanada K, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Ueki T, Shimokawa T, Hijioka S, Yanagisawa A, Nakamura M, Okazaki K, Yamaue H	4. 巻 55
2. 論文標題 Recurrence patterns after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas; a multicenter, retrospective study of 1074 IPMNpatients by the Japan Pancreas Society.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 86-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01617-2. Epub 2019 Aug 28.PMID: 31463655	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, et al	4. 巻 33
2. 論文標題 Current status of artificial intelligence analysis for endoscopic ultrasonography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Endosc	6. 最初と最後の頁 298-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13880	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohtsuka T, Tomosugi T, Kimura R, Nakamura S, Miyasaka Y, Nakata K, Mori Y, Morita M, Torata N, Shindo K, Ohuchida K, Nakamura M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical assessment of GNAS mutation status during the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 887-893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01797-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirono S, Shimizu Y, Ohtsuka T, Kin T, Hara K, Kanno A, Koshida S, Hanada K, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Ueki T, Shimokawa T, Hijioka S, Yanagisawa A, Nakamura M, Okazaki K Yamaue H.	4. 巻 55
2. 論文標題 Recurrence pattern after surgical resection for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas; multicentric, retrospective study of 1,074 IPMN patients by Japan Pancreas Society.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 86-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01617-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seiko Hirono, Hiroki Yamaue	4. 巻 50
2. 論文標題 Surgical Strategy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 50-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01931-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiromichi Iwaya, Susumu Hijioka, Nobumasa Mizuno, Takamichi Kuwahara, Nozomi Okuno, Masahiro Tajika, Tsutomu Tanaka, Makoto Ishihara, Yutaka Hirayama, Sachiyo Onishi, Ayako Ito, Naosuke uraoka, Shinpei Matsumoto, Petcharee Polmanee, Yasuhiro Shimizu, Yasushi Yatabe, Yasumasa Niwa, Kiichi Tamada, Akio Ido and Kazuo Hara	4. 巻 31
2. 論文標題 Usefulness of septal thickness measurement on endoscopic	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 672-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件）

〔図書〕 計4件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桑原 崇通 (Takamichi Kuwahara) (10816408)	愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・研究員 (83901)	
研究分担者	大塚 隆生 (Takao Ohtsuka) (20372766)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	柳澤 昭夫 (Akio Yanagisawa) (30137963)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授 (24303)	
研究分担者	清水 泰博 (Yasuhiro Shimizu) (40470166)	愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・研究員 (83901)	
研究分担者	廣野 誠子 (Seiko Hirono) (60468288)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	
研究分担者	植木 敏晴 (Toshiharu Ueki) (90352236)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------