

令和元年6月18日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09403

研究課題名(和文) IPMNに対する悪性予測モデルの提唱

研究課題名(英文) Model for Predicting Malignancy in Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm

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) 3,700,000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)に対し汎用性の高い3因子(病型、結節径、嚢胞径)を用いてオッズ比より悪性度スコア癌予測モデルを作成した。さらに、全国8施設の664例の切除症例を用いて、その外的妥当性を評価した。この3因子による癌予測モデルのAUCは0.763であった。さらに、外的妥当性の評価においてもAUCは、0.725と良好であった。

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るため、過剰に手術されてしまう傾向にある。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ること、作成したモデルはこれまでにない多数の切除例において外的妥当性の検討も行っていることから信憑性が高いこと、スコア化したことにより、使いやすいことがこのモデルの特徴である。これを使用することによって、IPMNはより適切な適応患者のみが手術を受けることができ、無用な手術を避けることが可能になると思われる。

研究成果の概要(英文)：To create a simple, objective model to predict the presence of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), which can be easily applied in daily practice and, importantly, adopted for any lesion types. The clinical details of 466 patients with IPMN who underwent pancreatic resection at 3 hospitals were retrospectively analyzed for model development. Then, the model was validated in 664 surgically resected patients at 8 hospitals in Japan. In the preoperative examination, endoscopic ultrasonography (EUS) was considered to be essential to observe mural nodules in both the model development and external validation sets. Malignant IPMNs were defined as those with high-grade dysplasia and associated invasive carcinoma.

This predictive model provides important information for physicians and patients in assessing an individual's risk for malignancy and may help to identify patients who need surgery.

研究分野：膵臓

キーワード：IPMN 癌予測モデル EUS 壁在結節 外的妥当性 AUC

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

1. 研究開始当初の背景

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るため、過剰に手術されてしまう傾向にある。一方で、ひとたび浸潤癌となるとその予後は不良となる。このため手術適応が経過観察可能かを正しく判断することが重要となる。

しかし膵では嚢胞上皮の生検は経乳頭的には不能で、超音波内視鏡 (EUS) 下穿刺吸引法 (ETUS-FNA) を用いた嚢胞液分析による良悪性判定も播種の危険性があることから困難であり、現状では良悪性の診断精度は他臓器腫瘍と比較しても極めて低い。

IPMN/MCN 国際診療ガイドラインが刊行されてはいるが、手術適応に関しては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のが現状である。

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が必要と考えられる。

2. 研究の目的

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) に対する癌予測モデルの提唱

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、我々は IPMN 切除例の検討で汎用性の高い 4 因子 (性、病型、結節径、膵液細胞診) を用いた癌予測ノモグラムを報告した。しかし膵液細胞診は侵襲性が高いため、膵液細胞診に依らず低侵襲でより汎用性と客観性があり世界的に受け入れ可能な IPMN に対する癌予測モデルを作成した。本研究では多施設でさらに 664 例の IPMN 切除例のデータ集積を行い、質の高い術前診断、病理診断に準拠してその外的妥当性を評価する。さらに全コホートデータから、使いやすい modify した新モデルを提唱する。

3. 研究の方法

3 施設 466 例の外科的切除症例から作成した IPMN 癌予測モデルの外的妥当性を検討するために、新たな 8 施設から 664 例の切除症例を用いて、IPMN 切除例の術前診断、病理診断などの臨床情報を収集し、病理中央診断を行った後にデータ集積を行い、統計学的手法を用いて本モデルの妥当性を検討する。外的妥当性が証明されたら、全コホートデータ (約 1166 例) を用いて、より臨床的に使いやすい modify した新モデルを提唱する。

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) に対し汎用性の高い 3 因子 (病型、結節径、嚢胞径) を用いてオッズ比より悪性度スコア癌予測モデルを作成した。さらに、全国 8 施設の 664 例の切除症例を用いて、その外的妥当性を評価した。この 3 因子による癌予測モデルの AUC は 0.763 であった。さらに、外的妥当性の評価においても AUC は、0.725 と良好であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

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. New Model for Predicting Malignancy in Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. Ann Surg 2018 Epub ahead 10.1097/SLA.0000000000003108

Iwaya H, Hijioka S, Mizuno N, Kuwahara T, Okuno N, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Hirayama Y, Onishi S, Ito A, Kuraoka N, Matsumoto S, Polmanee P, Shimizu Y, Yatabe Y, Niwa Y, Tamada K, Ido A, Hara K. Usefulness of septal thickness measurement on endoscopic ultrasound as a predictor of malignancy of branched-duct and mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas Dig. Endosc 2019 Epub ahead 10.1111/den.13408.

Ohtsuka T, Gotoh Y, Nakashima Y, Okayama Y, Nakamura S, Morita M, Aly MYF, Velasquez VVDM, Mori Y, Sadakari Y, Nakata K, Miyasaka Y, Ishigami K, Fujimori N, Mochidome N, Oda Y, Shimizu S, Nakamura M. Role of SpyGlass-DStm in the preoperative assessment of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm involving the main pancreatic duct

Senda Y, Shimizu Y, Natsume S, Ito S, Komori K, Abe T, Matsuo K, Sano T. Randomized clinical trial of duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy. Br J Surg 2018 48-57 10.1002/bjs.10727

Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of International Consensus Fukuoka Guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017. 738-753

〔学会発表〕(計 20件)

清水泰博、山上裕機、真口宏介 IPMN における新たな癌予測モデル作成の取り組み Japan Digestive Disease Week 2016 2016

肱岡 範、原 和生、清水泰博 IPMN における壁肥厚所見の重要性 Japan Digestive Disease Week 2016 2016

The role of endoscopic ultrasound in early detection of pancreatic cancer Asian Pacific Digestive Disease Week 2016 (招待講演) (国際学会) 2016

岩屋博道、肱岡範、原和生 分岐型膵 IPMN における壁肥厚径の癌化予測因子としての有効性について第 103 回日本消化器病学会総会 2017 年

清水泰博、山上裕機、真口宏介、廣野誠子ら 2012 年 IPMN 国際診療ガイドラインの検証- "worrisome features"と BD-IPMN の手術適応-第 117 回日本外科学会 2017 年

清水泰博、山上裕機、真口宏介、廣野誠子、肱岡範、柳澤昭夫 IPMN における新たな癌予測モデル作成第 48 回日本膵臓学会 2017 年

清水泰博、山上裕機、真口宏介 新たな IPMN 癌予測モデルの作成—BD-IPMN の診断能—JDDW2017 2017 年

Y.Shimizu, H.Yamaue, H.Maguchi, S.Hirono, S.Hijioka et al. Verification of International Consensus Guidelines 2012-Surgical Indication for BD-IPMN with worrisome features. 25th United European Gastroenterology (UEG) Week Barcelona 2017
Ohtsuka T, et al. Cyst Management. Indication of surgery; Branch duct. Pancreas 2018 (国際学会)

Ohtsuka T, et al. Surveillance of the remnant pancreas after partial pancreatectomy for IPMN; Kyushu University experience. 52nd Annual Meeting of the Pancreas Club (国際学会) 2018 年

Ohtsuka T, et al. Management of IPMN based on IAP consensus guidelines. 13th International HepatoPancreatoBiliary Association World Congress (国際学会) 2018 年

大塚隆生 PD3: 分枝型 IPMN の治療: 手術 vs. 経過観察」・SpyGlassDS 術式決定. 第 49 回日本膵臓学会大会 2018 年

Shimuzu Y, et al. Predictors of Malignancy in BD-IPMN - Mural Nodules as a Predictive Factor in the 2012 and 2017 Guideline Algorithms -AOPA&KPBA&KPSC (招待講演) (国際学会) 2018 年

Shimuzu Y, et al. Surgical indication for BD-IPMN -Mural Nodule in Algorithm of 2012 & 2017 International Consensus Guidelines -IHPBA 2018. (招待講演) (国際学会) 2018 年

Shimuzu Y, et al. Surgical indication for BD-IPMN- Mural Nodule as a Predictive Factor in the 2012 & 2017 Guideline Algorithms -日本膵臓学会 2018.6.29 国際シンポジウム (国際学会) 2018 年

Seiko Hirono, et al. Optimal surveillance after surgical resection for IPMN IHPBA 2018. (国際学会) 2018年

廣野誠子 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)における外科的切除の至適タイミングについての検討 JDDW 2018 (国際学会) 2018年

Seiko Hirono, et al. Factors associated with invasive intraductal papillary mucinous carcinoma Pancreas 2018

Seiko Hirono, et al. Optimal operative procedures and lymph node dissection for IPMN

patients based on surgical outcomes第30回日本肝胆膵外科学会、2018年6月、横浜、パネルディスカッション2018年

Seiko Hirono, et al. A high CEA level in the pancreatic juice associated with invasive intraductal papillary mucinous carcinoma 第78回日本癌学会 2018年

廣野誠子 Surgical indication and optimal surgical procedure for IPMN 第80回日本臨床外科学会 東京、2018年11月、国際シンポジウム 2018年

〔図書〕(計7件)

- 清水泰博他 肝胆膵 アークメディア 929 2018年
- 栗田裕介、清水泰博 他 肝胆膵 アークメディア2018年 989

- 肱岡 範 文光堂 膵癌早期診断 実践ガイド 152 2018年
- Susumu Hijioka, et al. Wiley-Blackwell The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery 2018年

- 伊東文子、肱岡 範 他 膵 IPMN の経過観察 PharmaMedica 35;2017 13
- 肱岡範、清水泰博他 肝胆膵 今 IPMN をどう診るか 膵液細胞診・EUS-FNA の適応、有用性 74;2017 587-595
- Susumu Hijioka, Nozomi Okuno, Nobumasa Mizuno, Kazuo Hara

〔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 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：清水 泰博

ローマ字氏名：Yasuhiro Shimizu

所属研究機関名：)愛知県がんセンター(研究所)

部局名：がん予防研究分野

職名： 研究員

研究者番号(8桁): 40470166

研究分担者氏名：柳澤 昭夫

ローマ字氏名 : Akio Yanagisawa
所属研究機関名 : 京都府立医科大学
部局名 : 医学 (系) 研究科
職名 : 特任教授
研究者番号 (8 桁) : 30137963

研究分担者氏名 : 大塚 隆生
ローマ字氏名 : Takao Ohtsuka
所属研究機関名 : 九州大学
部局名 : 九州大学大学病院
職名 : 准教授
研究者番号 (8 桁) : 20372766

研究分担者氏名 : 廣野 誠子
ローマ字氏名 : Seiko Hirono
所属研究機関名 : 和歌山県立医科大学
部局名 : その他部局等
職名 : 講師
研究者番号 (8 桁) : 60468288

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 松尾 恵太郎

ローマ字氏名 : Keitaro Matsuo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。