

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08614

研究課題名(和文) 局所切除可能な十二指腸乳頭部癌の新規診断方法の開発

研究課題名(英文) Development of new diagnostic method for duodenal ampullary carcinoma amenable to local excision

研究代表者

川嶋 啓揮 (Kawashima, Hiroki)

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20378045

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)：免疫染色による診断：乳頭部腫瘍症例の手術摘出標本14例と、内視鏡的切除術による摘出標本11例を選択した。これらの症例で病理学的進行度と染色形態の関係がIMP3で認められた。疫学的に局所切除可能と考えられる腫瘍(n=10)と外科的手術が必要な腫瘍(n=15)では、陽性細胞の比率に有意差が認められた。ROC曲線よりcut off値を10%に設定することにより切除標本では正診率80%で、生検標本でも正診率75%で診断可能であることがわかった。これらの結果を論文報告した。コンピュータ支援画像診断(CAD)による診断：150例を対象に様々な方法の模索を試みたが満足いく結果が得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

画像診断では客観的な診断方法がない局所切除可能な乳頭部腫瘍(腺腫とOddi筋に浸潤のない癌)を、IMP3の生検組織による免疫染色で75%の正診率で診断可能であることを示した。この結果は内視鏡的切除あるいは手術の方針決定に客観性を担保する上で意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Diagnosis by immunostaining: 14 surgically removed specimens of papillary tumor cases and 11 specimens removed by endoscopic resection were included. A relationship between pathologic progression and IMP3 staining morphology was observed in these cases. A significant difference in the ratio of positive cells was observed between tumors that were epidemiologically considered locally resectable (n=10) and those that required surgery (n=15). The ROC curve showed that setting the cut-off value at 10% enabled a positive diagnosis with accuracy of 80% for resection specimens, and accuracy of 75% for biopsy specimens. These results were reported. Diagnosis by computer aided diagnostic imaging (CAD): Various methods were explored in 150 cases with unsatisfactory results.

研究分野：消化器内科

キーワード：十二指腸乳頭部腫瘍 内視鏡的乳頭切除術 十二指腸乳頭部癌 十二指腸乳頭部腺腫 免疫染色 IMP3

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ガイドライン上、現状では高分化な T1a (oddi 筋に達しない。リンパ節転移はほぼない。) までの乳頭部癌の術前診断が困難であるため膵頭十二指腸切除術が標準治療とされている。たしかに現状の診断機器では T1a と T1b (oddi 筋に達する) の鑑別診断は不可能であり、十二指腸乳頭部腫瘍の病理は同一検体でも病理組織学的に一様ではなく深部ほど悪性度が強いことが多いとされ表面の生検のみで腺腫と腺腫内癌を診断することも困難である。高分化な T1a までの十二指腸乳頭部癌を客観的に診断する方法を確立することにより、局所切除可能症例に対する膵頭十二指腸切除術が回避可能となる。一方、IMP3 (insulin-like growth factor mRNA binding protein 3) 発現はさまざまな腫瘍に関して研究され報告されている。胆道癌においても手術による摘出標本での IMP3 免疫染色の発現が診断、予後の予測に有用であると報告されている (Marc-Oliver Riener, et al. Human Pathology, 2009)。このほかに MUC5AC、S100P などについても診断、予後に対する報告が散見され、乳頭部腫瘍の診断に対して有用である可能性がある。また、免疫組織学的に intestinal-type は pancreatobiliary-type にくらべ進展することが少なく、高分化のものが多いことも報告されている (Yamamoto, et al. Human Pathology 2014; 1910-1917)。

また、近年の内視鏡所見のコンピューター支援画像診断 (CAD) の進歩は著しく、内視鏡診断においても大腸腫瘍の診断で臨床応用が近い (エキスパートに近い診断率が出せる) 状況になってきている (Mori Y, et al. Endoscopy 2016)。乳頭部腫瘍の診断では大きさ、発赤の強弱、潰瘍の有無、結節の大小不同さなどの内視鏡所見を用いて人間が主観的に診断しているが、正常、腺腫、腺癌 (深達度、分化度、組織型) 別に内視鏡所見を CAD システムに学習させ、腺腫あるいは T1a 以下の高分化、intestinal-type の癌 (局所切除の適応になりうる乳頭部腫瘍) を客観的に診断出来る可能性があり、画像データの蓄積により、人間よりも優れた診断が可能となる可能性も秘めている。

2. 研究の目的

当時の診断機器、方法では局所切除可能である高分化な T1a 癌を診断することは完全に不可能な状況であった。これを可能とする新しい診断方法の開発は、乳頭部癌の診断・治療体系を大きく変更するものになる。この有力な候補として生検組織の免疫染色態度と CAD が挙げられる。これらの新規診断方法の可能性について多くの標本、内視鏡所見を材料として検討することを目的とした。

3. 研究の方法

当院で施行した乳頭部切除例 (腺腫、T1a 癌) 外科的切除した乳頭部腫瘍症例 (T1a 癌、T1b 以上の癌) の病理標本から最深部を含む標本と、面積の大きな標本の二つを選択し免疫染色を施行する。染色の有無、分布を深達度、分化度、組織型別にまとめてその傾向を確認する。

免疫染色の方法は、市販されている IMP3、S100P、MUC5AC の monoclonal mouse antibody を用いて既報 (Kawashima H, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013) と同様の方法で施行する。

CAD については他疾患で内視鏡を施行した正常例を 1000 例登録する。その後に上記の乳頭部腫瘍の内視鏡画像から正面視できている写真を 1 例につき少し角度の違うもの 2 枚選択する。そのうちの 1 枚を、CAD システムに記憶させ、最終病理診断 (正常 or 腺腫 or 癌、深達度、分化度、組織型) と紐付けさせる。その後に残りの 1 枚を用いて再現性を確認する。

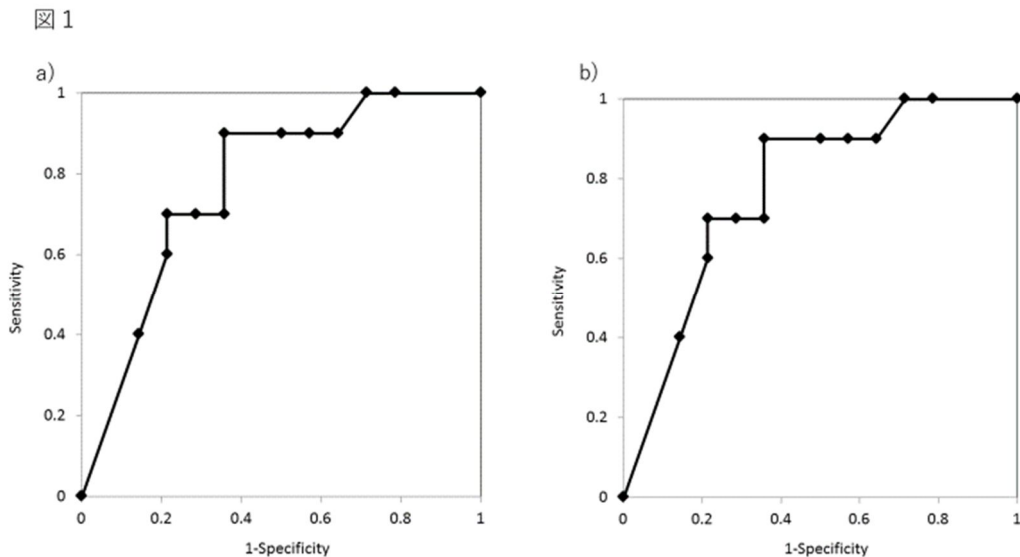
4. 研究成果

免疫染色による診断: 乳頭部腫瘍症例の手術摘出標本 14 例と、内視鏡的切除術による摘出標本 11 例を選択した。これらの最終病理診断は adenoma (n=5)、T1a adenocarcinoma (n=5)、T1b adenocarcinoma (n=3)、T2 adenocarcinoma (n=5)、T3 adenocarcinoma (n=7) であった。これらに対し、IMP3、S100P、MUC5AC の免疫染色を施行した結果、病理学的進行度と染色形態の関係は IMP3 でのみ認められた。adenoma と T1a adenocarcinoma の腫瘍 (疫学的に局所切除可能と考えられる腫瘍) と T1b adenocarcinoma 以上の腫瘍 (疫学的に外科的手術が必要な腫瘍) では、陽性細胞の比率に有意差が認められた。疫学的に局所切除可能と考えられる腫瘍と外科的手術が必要な腫瘍では、陽性細胞の比率に有意差が認められ、ROC 曲線より cut off 値を 10% に設定することにより切除標本では正診率 80% で診断可能であることがわかった (図 1a)。

生検標本でも正診率 75% で診断可能であることがわかった (図 1b)。

また、興味深いことに IMP3 陽性細胞が 10% 以上の腫瘍は 10% 未満の腫瘍とくらべて有意に生命予後が悪いことも分かった。(図 2) これらの結果を学会と論文化し報告した。

☒ 1 ROC curve of a resected specimen and biopsy specimen.



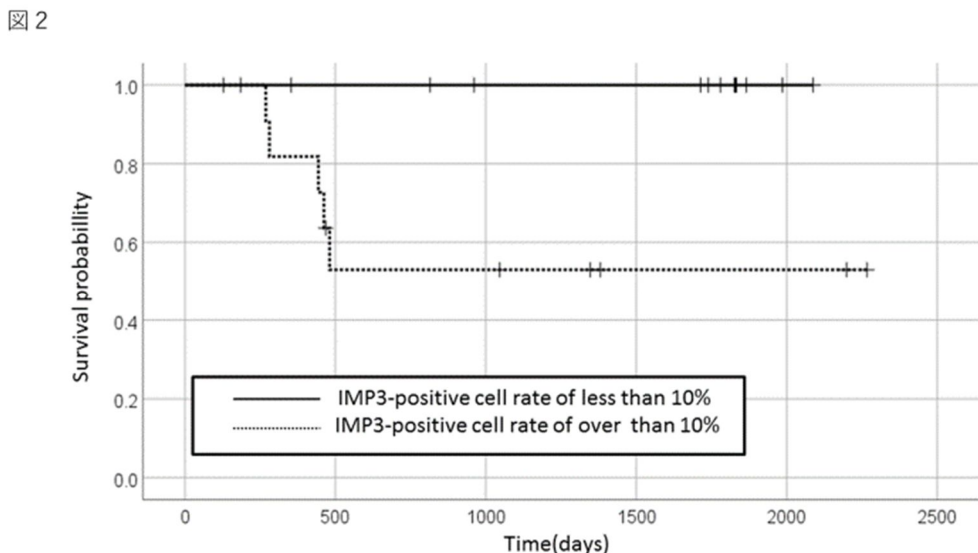
The differential diagnostic performance based on the IMP3-positive rate was calculated as the ROC curve; specifically, patients with adenoma/adenocarcinoma (without infiltrating adenocarcinoma into the sphincter of Oddi) were indicated for localized resection and those with adenocarcinoma with invasion deeper than the sphincter of Oddi were not indicated for such a procedure, respectively.

a. The resected specimen AUC was 0.8. When the cutoff was set at 10%, the sensitivity was 73.3%, specificity was 90%, and accuracy was 80%.

b. The biopsy specimen AUC was 0.78. When the cutoff was set at 10%, the sensitivity was 70%, specificity was 78.6%, and accuracy was 75%.

Abbreviation: IMP3, insulin-like growth factor 2 messenger RNA-binding protein 3

☒ 2 Kaplan-Meier curve.



No deaths were observed among the 13 patients with an IMP3-positive cell rate of less than 10% in the resected specimens. However, five of the 12 patients with an IMP3-positive cell rate of 10% or greater in the resected specimens died. Thus, a significant association between poor prognosis and an IMP3-positive cell rate of 10% or greater was confirmed ($P = 0.01$, log-rank test).

Abbreviation: IMP3, insulin-like growth factor 2 messenger RNA-binding protein 3

コンピューター支援画像診断(CAD)による診断：平成30年度までに正常例100例と乳頭部腫瘍50例のサンプルを用いた診断で、内視鏡所見をそのまま読み込ませる deep learning は不可能であることがわかった。令和元年度は150例の画像サンプルの切り抜きを施行し deep learning 施行したが腫瘍、非腫瘍の鑑別が出来る程度の診断精度であり改善が必要と考えられた。令和2年度は、新たな方法の模索を試みたが臨床応用可能な結果は得られなかった。これらの検討とは別に、当科における内視鏡的乳頭切除術の短期・長期成績についても論文化し、予後に関する因子についても検討して論文化して報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takada Y, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Mizutani Y, Iida T, Yamamura T, Kakushima N, Furukawa K, Nakamura M, Honda T, Ishigami M, Ito A, Hirooka Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 The impact of the age-adjusted Charlson comorbidity index as a prognostic factor for endoscopic papillectomy in ampullary tumors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 199-207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-022-01853-z.	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 Tanaka H, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Iida T, Ishikawa E, Furukawa K, Nakamura M, Honda T, Shimoyama Y, Miyahara R, Kawabe N, Kuzuya T, Hashimoto S, Ishigami M, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Immunohistochemical staining for IMP3 in patients with duodenal papilla tumors: assessment of the potential for diagnosing endoscopic resectability and predicting prognosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 224
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12876-021-01811-8.	査読の有無 有
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 Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Iida T, Tanaka H, Furukawa K, Nakamura M, Honda T, Hashimoto S, Itoh A, Ishigami M, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 55
2. 論文標題 Endoscopic papillectomy for ampullary adenoma and early adenocarcinoma: Analysis of factors related to treatment outcome and long-term prognosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Endosc.	6. 最初と最後の頁 858-869
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01728-1.	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川嶋啓揮 大野栄三郎 藤城光弘
2. 発表標題 内視鏡的乳頭切除の術後断端病理診断と予後について
3. 学会等名 第56回日本胆道学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川嶋啓揮 大野栄三郎 藤城光弘
2. 発表標題 Risk factors and prognostic factors of endoscopic papillectomy revealed by preoperative examination
3. 学会等名 第99回 日本消化器内視鏡学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中浩敬 川嶋啓揮 廣岡芳樹
2. 発表標題 当院における早期乳頭部癌の治療成績と、新規診断法確立に向けた取り組み
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中浩敬 川嶋啓揮 廣岡芳樹
2. 発表標題 十二指腸乳頭部腫瘍切除標本におけるIMP3染色による深達度診断
3. 学会等名 第97回 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0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	廣岡 芳樹 (Hirooka Yoshiki) (50324413)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大野 栄三郎 (Ohno Eizaburo) (00447822)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	
研究分担者	宮原 良二 (Miyahara Ryoji) (50378056)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	
研究分担者	中村 正直 (Nakamura Masanao) (60467321)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	船坂 好平 (Funasaka Kohei) (70599034)	名古屋大学・医学系研究科・助教 (13901)	
研究分担者	古川 和宏 (Furukawa Kazuhiro) (70624310)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	

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