

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K07559
研究課題名（和文）プレクリニカル膵癌マッチングコホートによる超早期膵癌検出アルゴリズムの確立

研究課題名（英文）Establishment of ultra-early pancreatic cancer detection algorithm by preclinical pancreatic cancer matching cohort

研究代表者
高澤 千晶（Takasawa, Chiaki）
東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60623189
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、T1強調画像（T1WI）、T2強調画像（T2WI）、拡散強調画像（DWI）、および磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）の所見の診断性能を個別に評価し、臨床診療において小膵管腺癌（PDAC）患者と対照群を区別するための最適なブール解釈モデルを特定することであった。「T1WI または DWI または MRCP」の所見の組み合わせは、最高の感度 96.7% および陰性予測値 99.6% を達成し、臨床現場で小さな PDAC を対照群と区別するための最適な解釈モデルとなる可能性があります。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組み合わせについては、「T1WI または DWI または MRCP」が「論理和、OR」によって構成され、他よりも感度（96.7%）と NPV（99.6%）は高かったが、PPV（59.2%）は低かった。この組み合わせが小さな PDAC の患者を効果的に検出できることを示唆している。患者が「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせを使用して陰性と判断された場合、症例が正常であることが強く示唆された。偽陽性は PPV が低いことが原因である可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The objectives of the study was to evaluate the diagnostic performance of findings on T1-weighted imaging (T1WI), T2-weighted imaging (T2WI), diffusion-weighted imaging (DWI), and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) separately and to identify an optimal Boolean interpretation model for discriminating patients with small pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) from control groups in clinical practice. The combination of findings on “T1WI or DWI or MRCP” might be an optimal interpretation model for discriminating small PDAC from control groups in clinical practice.

研究分野：腫瘍画像解析

キーワード：膵癌 MRI スクリーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵管腺癌 (PDAC) の予後は極めて不良であり、ほとんどの患者が進行期に診断され切除不能である。早期 PDAC (小型 PDAC) は、一般的に、リンパ節転移や遠隔転移がなく、最大径が 20 mm 以下の、管内上皮由来の固形膵臓病変と定義される。切除率および術後累積 5 年生存率は、小型 PDAC の方が PDAC (>20 mm) よりも高い。

年齢、喫煙、アルコール、糖尿病、慢性膵炎などのいくつかの非遺伝的危険因子は、PDAC の発症と関連している。さらに、PDAC の約 10% は、根本的な家族歴または遺伝子変異に関連している。したがって、PDAC スクリーニングの目標には、外科的切除が可能な小さな PDAC の早期発見と、特定された高リスク者のフォローアップが含まれるべきである。

この点に関して、いくつかの研究で超音波内視鏡検査 (EUS)、US、コンピュータ断層撮影 (CT)、および磁気共鳴画像 (MRI) の診断性能が評価されている。MRI は、EUS、US、および CT よりも軟部組織コントラストが高いという利点がある。T1 強調画像 (T1WI)、T2 強調画像 (T2WI)、拡散強調画像 (DWI)、磁気共鳴胆道膵管造影 (MRCP)、およびダイナミック造影 (DCE) MRI は、一般的に PDAC の診断に使用されている。Park らは、小さな PDAC を検出するために、造影剤なしの T1WI、T2WI、および DWI セットと、MRCP セットを使用した DCE-MRI の診断性能が同等であると報告した。さらに、Kulkarni らは、また、DCE-MRI は PDAC の検出や嚢胞性膵臓病変の経過観察には必要ないかもしれないと述べている。

臨床診療では、PDAC の高リスク患者のスクリーニングや経過観察のために、造影剤なしの MRI を実施することがあります。腫瘍の存在は、T1WI、T2WI、および DWI で評価しました。主膵管 (MPD) の異常は、T2WI および MRCP で評価しました。これらの所見は直感的に評価されますが、私たちの知る限り、所見間に「論理和 OR」または「論理積 AND」ブール演算子を適用して小さな PDAC を検出するための解釈モデルを提供した研究はありません。放射線科医が臨床判断を下す場合、陽性所見が 1 つのシーケンスでのみ見つかった場合、または 2 つ以上のシーケンスで見つかった場合に、患者を小さな PDAC の疑いとして治療するかどうかを知ることが重要である。

2. 研究の目的

この研究の目的は、T1WI、T2WI、DWI、MRCP の所見の診断性能を個別に評価し、臨床現場で小さな PDAC の患者と対照群を区別するための最適なブール解釈モデルを特定することである。

3. 研究の方法

当院の倫理委員会は、この後ろ向き研究を承認し、インフォームドコンセントの要件を免除した。当院で 2008 年 4 月から 2020 年 2 月までの手術データベースをレビューした。合計 43 人の患者が前治療なしで手術を受け、組織学的に PDAC と診断された。最初の MRI 評価は 43 人の患者全員に対して実施された。その中で、DCE-MRI の門脈相で最長径が 20 mm を超える患者は除外された (n=13)。したがって、30 人の患者が小さな PDAC 群として登録された。MRI 検査と手術の間の時間間隔の中央値は 13 日 (範囲、0~61 日) であった。対照群については、同じ期間に腹部 MRI 検査を受けた連続した患者をレビューした。最初に、膵臓に固形腫瘍または嚢胞性腫瘍のない合計 735 人の患者が選択された。他の腹部臓器の顕著な陽性所見が観察者の影響を及ぼす可能性があるため、以下の患者は除外した: (a) 経皮経肝胆道ドレナージ治療を受けた患者 (n=33)、(b) 重度の肝胆道拡張または黄疸の患者 (n=306)、(c) 明らかな肝内胆管癌の患者 (n=80)、(d) 肝転移の患者 (n=5)、(e) 膵後腔の濾胞性リンパ腫の患者 (n=1)、および (f) MRCP の画質が悪い患者 (n=8)。対照群は、MRI で膵臓に異常所見がなく、少なくとも 2 年間の追跡 CT または MRI で陰性所見が持続した。その結果、302 人の患者 (男性 161 人、女性 141 人、年齢範囲 14~91 歳、平均年齢 59 歳) が対照群として登録された。

2 人の観察者 (観察者 1 と 2 はそれぞれ腹部画像診断の経験が 2 年と 12 年) が独立してすべての MR 画像をレビューした。観察者は、この研究が小さな PDAC を検出するために実施されたことのみを知っており、患者の臨床データ、他の画像診断 (CT または US)、組織学的所見など、他のすべての情報は知らされていなかった。読影テストを実行するために、小さな PDAC 群 (n=30) と対照群 (n=302) の MR DICOM データを市販のワークステーション (HMC Viewer Ver. V1.0.0、日立、日本) からパソコンに転送し、ソフトウェア (RadiAnt DICOM Viewer、バージョン 2020.1、<https://www.radiantviewer.com/>) で表示した。読影テストには、T1WI、T2WI、DWI、および MRCP の 4 つのセッションが個別に含まれていた。各セッションには 1 つのシーケンスが含まれていた。患者の画像は、匿名化された条件下で繰り返しなくランダムに割り当てられ腫瘍の存在は T1WI、T2WI、DWI シーケンスで評価されました [図 1a-c.c、それぞれ] とした。病変の信号強度 (SI) を周囲の膵実質と比較し、低 SI の腫瘍は T1WI で陽性、等 SI または高 SI の腫瘍は T2WI で陽性、高 SI の腫瘍は DWI で陽性と記録した。腫瘍の存在が T1WI または T2WI で陽性と評価された場合、病変と周囲の膵実質内に、合意により可能な限り大きな楕円形または円

形の関心領域 (ROI) を配置した。病変と周囲の膵実質の SI 比 (SIratio) は以下のように計算した。

$$\text{SIratio} = \text{SI}_{\text{lesion}} / \text{SI}_{\text{parenchyma}}$$

DWI については、DWI で腫瘍の存在が陽性と評価された場合に備えて、合意に基づいて病変内に可能な限り大きな楕円形または円形の ROI を配置しました。ROI の平均 ADC 値が記録された。

MPD 異常は T2WI と MRCP で評価された。T2WI での MPD の拡張と MRCP での MPD の拡張 (MPD の最大径 > 3 mm) または狭小化が陽性として検出された。T2WI での腫瘍の存在は T2-mass として記録され、T2WI での MPD 異常は T2-MPD として記録された。病変の大きさ (体軸面の最大径) と位置 (頭部、鉤状部、体部、尾部) は、DCE-MR 画像の門脈相に基づいて評価された。門脈相は、病変と周囲の膵実質および解剖学的情報との良好なコントラストを提供するためである。私たちの目的は、造影剤なしの MRI シーケンスの所見の組み合わせの診断性能を評価することであり、プール組み合わせには門脈相を使用しなかった。性別や年齢などの他の患者の臨床データも記録された。

4. 研究成果

小型 PDAC 群と対照群の間には性別による有意差は認められなかった ($P=0.99$)。年齢は、小型 PDAC 群の方が対照群よりも有意に高かった ($P=0.0083$)。小型 PDAC 群の病変サイズは 8~20 mm (中央値 17 mm) であった。病変は膵頭部に 17 個、鉤状部に 4 個、体部に 8 個、尾部に 1 個存在した [表 1]。質量の存在を検出する場合、T2 質量の感度は最も低く [20%、表 2]。MPD 異常の存在を検出する上で、MRCP の感度は T2-MPD よりも高かった (それぞれ 86.7% 対 53.3%)。多変量ロジスティック回帰分析の結果、腫瘍の存在を検出するための T1WI と DWI は、小さな PDAC と対照群との鑑別に有意に関連していた (それぞれ $P=0.0002$ と $P=0.0484$)。T1WI の SIratio は 0.74 ± 0.10 であり、小さな PDAC は T1WI で周囲の膵実質と比較して SI が低いことを示した。T2WI の SIratio は 1.22 ± 0.39 であり、小さな PDAC は T2WI で周囲の膵実質と比較して SI がわずかに高いことを示した。病変の平均 ADC は $1.49 \pm 0.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。MPD 異常を検出するための MRCP も 2 群間の鑑別に有意に関連していた ($P < 0.0001$) が、T2-mass と T2-MPD は関連していなかった (それぞれ $P=0.6680$ と 0.5904)。T1WI と DWI の κ 値は 0.67 と 0.62 であり、観察者間の一致がかなり良好であった。MRCP の κ 値は 0.82 であり、観察者間の一致がほぼ完璧であったことを示している [表 2]。選択されたシーケンスは、T1WI、DWI、および MRCP でした。7 つの組み合わせは、次のように構築されました: T1WI または DWI または MRCP、(T1WI または DWI) および MRCP、(T1WI または MRCP) および DWI、T1WI および DWI および MRCP、(T1WI および DWI) または MRCP、(T1WI および MRCP) または DWI、および (DWI または MRCP) および T1WI。これらの組み合わせの中で、「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせは、小さな PDAC を検出する上で最高の感度 (96.7%) を示した。「T1WI または DWI または MRCP」の特異度は 93.4% で、他の組み合わせよりも低かった。「T1WI または DWI または MRCP」の NPV は 99.6% で、他の組み合わせよりも高かった [表 3]。「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせの κ 値は 1.0 であり、完全な観察者間一致を示していた。

表1:

小膵管腺癌および対照群の患者および病変背景特性。

変数	小規模PDAC群 (n=30)	対照群 (n=302)	P値
性別 (男性/女性) (n (%))	16 (53)/14 (47)	161 (53)/141 (47)	0.99
年齢 (中央値[範囲])、(歳)	64.5 (54-84)	60.5 (14-91)	0.0083 ^{***}
病変サイズ (中央値[範囲])、(mm)	17 (8-20)	該当なし	該当なし
病変部位 (n (%))			
頭	17 (57)	該当なし	該当なし
鉤状	4 (13)	該当なし	該当なし
体	8 (27)	該当なし	該当なし
しっぽ	1 (3)	該当なし	該当なし

表2:

小膵管腺癌の検出を目的とした腫瘍および主膵管異常の評価における非造影 MRI シーケンスの診断性能。

	シーケンス	感度	特異性	ペーパーレビュー	純現在価値	P 値 (単変量)	P 値 (多変量)	κ
質量	T1WI	80	98.3	82.8	98	<0.0001 ^a	0.0002 [±]	0.67
	T2マス	20	98.7	60	92.5	<0.0001 ^a	0.6680	0.34
	飲酒運転	66.7	96	62.5	96.7	<0.0001 ^a	0.0484 [±]	0.62
MPD	T2MPD	53.3	98.3	76.2	95.5	<0.0001 ^a	0.5904	0.76
	MRCP	86.7	99	89.7	98.7	<0.0001 ^a	<0.0001 ^a	0.82

表3:

小さな膵管腺癌を検出するためのシーケンスの組み合わせの診断性能。

組み合わせ	感度	特異性	ペーパーレビュー	純現在価値	P 値	κ
T1WI または DWI または MRCP	96.7	93.4	59.2	99.6	<0.0001 ^a	1.00
(T1WI または DWI) および MRCP	83.3	100	100	98.4	<0.0001 ^a	0.81
(T1WI または MRCP) および DWI	66.7	100	100	96.8	<0.0001 ^a	0.74
T1WI、DWI、MRCP	46.7	100	100	95.0	<0.0001 ^a	0.73
(T1WI および DWI) または MRCP	93.3	99	90.3	99.3	<0.0001 ^a	0.81
(T1WI および MRCP) または DWI	90	96	69.2	99.0	<0.0001 ^a	0.68
(DWI または MRCP) および T1WI	76.7	100	100	97.7	<0.0001 ^a	0.80

本研究では、腫瘍の存在と MPD 異常を評価することにより、小型 PDAC の検出における非造影 T1WI、T2WI、DWI、および MRCP シーケンスの所見の診断性能を個別に評価した。「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせは、他の組み合わせよりも高い感度 (96.7%) と NPV (99.6%) を示した。3 つのシーケンスから少なくとも 1 つの陽性所見が存在する場合、小型 PDAC の存在が示唆され、さらなる臨床検査を考慮する必要がある。

臨床現場では、各シーケンスを個別に評価することは一般的に行われていないが、各シーケンスの所見を評価するための個別の読影テストは、放射線科医がこれらの非造影シーケンスの役割と関係性を認識するのに役立つ。小さな PDAC を検出するための非造影 MRI シーケンスの診断性能が報告されている研究がいくつかある。Park らは、T1WI、T2WI、および DWI を含む非造影 MRI シーケンスが、MRCP を使用した DCE-MRI と同等の診断性能を示したことを実証した。いくつかの研究では、PDAC の検出にガドリニウム造影剤は必要ない可能性があることが示唆されている。Kawakami らによる別の研究では、MRCP と組み合わせた DWI が PDAC の検出に有効であることが示唆された。したがって、診断性能評価のために非造影シーケンスのみを登録した。

シーケンスの組み合わせを構築するために、ブール演算子「論理和 OR」と「論理積 AND」を使用した。本研究では、「論理和 OR」はこれらのシーケンスに少なくとも 1 つの陽性所見がある場合、組み合わせが陽性として記録されることを意味し、「論理積 AND」はすべてのシーケンスの結果が陽性である場合にのみ、組み合わせが陽性として記録されることを意味する。私たちの結果は、T2-mass と T2-MPD が小型 PDAC と対照群の分化と有意に関連していないことを示したため、T2WI は組み合わせの構築から除外した。Harrington らは、小型 PDAC は T1WI で腫瘍として、または MRCP で MPD 異常として検出できることを報告した。Ichikawa らは、PDAC を検出するための DWI の高い感度と特異性を実証した。私たちの結果は、T1WI、DWI、および MRCP の有用性を示すこれらの以前の報告と一致していた。我々は、T1WI または T2WI の SIratio を定量化することで、視覚的読影テストを検証した。T1WI で腫瘍の存在が陽性と評価された場合、低い SIratio (0.74 ± 0.10) は、T1WI での周囲の膵実質と比較して病変の SI が低い

ことを裏付けた。T2WI で腫瘍の存在が陽性と評価された場合、SIratio (1.22 ± 0.39) は、T2WI での周囲の膵実質と比較して病変の SI がわずかに高いことを示した。病変の平均 ADC は $1.49 \pm 0.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ で、以前の研究の結果 (1.46 ± 0.18) とほぼ同じであった。

組み合わせについては、「T1WI または DWI または MRCP」が「論理和、OR」によって構成され、他よりも感度 (96.7%) と NPV (99.6%) は高かったが、PPV (59.2%) は低かった。これらの結果は、この組み合わせが小さな PDAC の患者を効果的に検出できることを示唆している。患者が「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせを使用して陰性と判断された場合、症例が正常であることが強く示唆された。偽陽性は PPV が低いことが原因である可能性がある。PPV を改善するには、高リスク者のスクリーニングにおいて、造影剤なしの MRI に他のバイオマーカーを組み込む必要がある。

小さな PDAC を検出するための「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせの診断性能は、次のメカニズムと欠点から説明できるかもしれない。T1WI では、正常な膵臓は、高タンパク質水を含む腺房細胞の影響により、一般的に中等度から高度の SI を示しますが、損傷した腺房細胞を持つ病変では、正常な膵臓よりも SI が低くなる可能性がある。慢性膵炎または萎縮の患者では、膵臓全体が T1WI で低い SI を呈することがあり、小さな PDAC の検出が困難になる。DWI は、生物組織内の水分子のランダムな動きを利用している。水分子の拡散が減少した PDAC は、通常、DWI で高い SI を示します。ただし、ある研究では、PDAC は DWI で高い SI を示すさまざまな程度の閉塞性膵炎を伴うことがあるため、PDAC を正常膵臓よりも高い SI の腫瘍として検出できないと報告されている。さらに、DWI の空間分解能が低いことも欠点である。MRCP は T2 強調画像を取得し、PDAC の存在に関連する膵管の異常を捉える。特に、3 次元 MRCP から再構成される MIP は、高解像度で膵管の 3 次元解剖を識別できる。MPD の途絶は、腫瘍の存在を強く示唆する。しかし、MPD の途絶は二次的な所見であり、MPD が影響を受けていない患者や膵尾部の小さな病変で小さな PDAC を検出することは困難である。このように、「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせは、各シーケンスの欠点を補い、小さな PDAC を検出する感度を高めることができる。

この研究にはいくつかの限界がありました。第一に、この後ろ向き研究ではサンプルサイズが不均一で、小型 PDAC 群とコントロール群の間に選択バイアスが避けられませんでした。この研究では小型 PDAC の病変部位が異なりましたが、サンプルサイズが小さいため、病変部位によるサブグループ分析は実行できませんでした。さらに、この研究の感度と NPV のパーセンテージは、小型 PDAC 群とコントロール群のサンプルサイズによって影響を受ける可能性があります。ただし、「T1WI または DWI または MRCP」の組み合わせは、他の組み合わせと比較して診断性能において優れていることが確認されました。より大規模なサンプルサイズの多施設研究が必要です。第二に、膵内分泌腫瘍、乳頭内粘液性腫瘍、膵嚢胞など、他の組織型の患者は、この研究では除外されました。小型 PDAC とこれらの組織型では臨床管理が異なり、これらの組織型をコントロール群と区別する方法を決定するためのさらなる研究が必要になります。第三に、明らかな膵臓異常がない腹部 MR 検査を受けた連続患者を対照群として選択した。PDAC スクリーニングは、疾患頻度が低い一般集団では実施されない可能性があり、慢性膵炎、糖尿病、膵嚢胞性疾患などの背景膵臓疾患を持つ高リスク者の層別化が PDAC スクリーニングに必要である。これらの高リスク者は、小型 PDAC との鑑別診断である。高リスク者や鑑別診断のない対照群は、シーケンスの組み合わせの診断性能を人為的に向上させる可能性がある。今後、小型 PDAC 患者と高リスク者を区別するためのさらなる研究を行う必要がある。

結論として、「T1WI または DWI または MRCP」の所見の組み合わせは、臨床現場で小さな PDAC を対照群と区別するための最適なプール解釈モデルとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	麦倉 俊司 (Mugikura Shunji) (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	
研究分担者	森 菜緒子 (Mori Naoko) (90535064)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	

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