

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15784

研究課題名（和文）造影CTを用いた細胞外容積分画（ECV）による膵線維化の評価と膵臓癌との関係

研究課題名（英文）Evaluation of Pancreatic Fibrosis Using Extracellular Volume Fraction (ECV) with Contrast-Enhanced CT and Its Relationship to Pancreatic Cancer

研究代表者

福井 秀行（FUKUI, HIDEYUKI）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00721101

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究により、細胞外容積分画(ECV)が組織学的膵臓線維症分率と相関していることが明らかになった。また、ECVは膵臓癌群で高いことが示された。これまでの報告では、膵臓癌患者は膵臓の線維化が多い傾向にあることが知られており、膵臓の線維化によりECVが増加すると推察される。さらに、多変量解析の結果から、ECVが膵臓癌の存在の独立した決定因子であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究では、造影CTから算出される細胞外容積分画(ECV)を用いて、膵臓の線維化の程度を非侵襲的に評価することができることが明らかになりました。さらに、ECVは膵臓癌患者で高値を示し、膵臓癌の独立した危険因子であることが示されました。ECVは、膵臓の線維化の進行を反映するイメージングバイオマーカーであり、膵臓癌の発生を予測するのに役立つ可能性があります。本研究の成果は、膵臓癌の早期発見や予防に貢献し、膵臓癌による死亡率の低下につながることを期待されます。

研究成果の概要（英文）：This study revealed that the extracellular volume fraction (ECV) correlates with the histological pancreatic fibrosis fraction. Moreover, ECV values were shown to be higher in the pancreatic cancer group. Previous reports have indicated that patients with pancreatic cancer tend to have increased pancreatic fibrosis, suggesting that ECV increases due to the fibrotic changes in the pancreas. Furthermore, the results of the multivariate analysis demonstrated that ECV is an independent determinant of the presence of pancreatic cancer.

研究分野：放射線医学

キーワード：膵臓癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は最も致命的な悪性新生物の一つである。日本における膵臓癌の年齢調整罹患率は人口 10 万人当たり男性で 12.9 人、女性で 9.1 人であり、年齢調整死亡率は男性で 11.8 人、女性で 8.1 人と報告されている。膵臓癌の予後が極めて不良である主な要因は、早期発見が困難であることが挙げられる。膵臓は腹部の最も深部に位置する後腹膜臓器であり、早期の膵臓癌では特異的な症状に乏しいため、発見時には既に進行した状態であることが多い。外科的切除が膵臓癌に対する最も有効な治療法であるが、局所進行や遠隔転移のために切除可能な症例は全体の 20% 程度に留まっている。

近年、膵臓癌の危険因子として、膵臓の脂肪沈着や線維化が注目されている。膵臓の脂肪化は、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) や膵管癌との関連が報告されており、慢性膵炎などの膵臓の炎症性変化を背景として発生すると考えられている。また、膵臓の線維化は、膵星細胞の活性化によって引き起こされる膵実質の変性と細胞外マトリックスの蓄積を特徴とする病理学的変化であり、炎症や加齢に伴って生じることが知られている。膵臓癌患者の膵臓では、線維化が高度に認められることが報告されており、膵線維化が膵癌の発生母地となっている可能性が示唆されている。

しかしながら、膵臓の脂肪化や線維化を定量的に評価することは容易ではない。特に線維化の評価には、病理組織学的検査が必要であるが、膵臓は解剖学的に生検が困難な臓器であるため、侵襲的な手技を伴わずに線維化の程度を評価することは難しい。近年、造影 CT を用いて算出される細胞外容積分画 (ECV) が、心筋や肝臓などの臓器線維化の定量的指標として有用であることが報告されている。ECV は、ヨード造影剤が平衡状態において細胞外間質に分布する容積の割合を反映する指標であり、造影 CT の平衡相と単純 CT の CT 値の差分と、ヘマトクリット値から算出される。ECV はこれまでに、心筋梗塞後の線維化や肝硬変などの評価に用いられてきたが、膵臓の線維化評価における有用性は明らかではない。

以上の背景から、本研究では、膵臓の ECV と病理組織学的線維化の関連を検討し、ECV が膵線維化の非侵襲的評価法となり得るかを明らかにすることを目的とする。さらに、膵臓の ECV と膵臓癌発生リスクとの関連を検討し、ECV が膵臓癌の早期発見や予後予測に有用なバイオマーカーとなる可能性について探索する。

### 2. 研究の目的

本研究では、以下の 3 点を明らかにすることを目的とする。

(1) 膵臓の組織学的線維化率と ECV との関連を検討し、ECV が膵線維化の非侵襲的定量評価法となり得るかを明らかにする。

膵臓は生検が困難な臓器であるため、線維化の評価には侵襲的な手技を伴う病理組織学的検査が必要となる。一方、ECV は造影 CT から非侵襲的に算出可能な指標であり、心筋や肝臓などの臓器で線維化の定量評価に有用であることが報告されている。本研究では、膵切除術を受けた患者を対象とし、切除標本から画像解析ソフトを用いて定量的に評価した膵線維化率と ECV との相関を検討する。これにより、ECV が膵線維化の非侵襲的定量評価法となり得るかを明らかにする。

(2) 膵臓癌患者と非膵臓癌患者とで ECV 値を比較し、膵臓癌の存在と ECV との関連を検討する。

膵臓癌患者では、癌に隣接する非癌部膵臓組織においても線維化が高度に認められることが報告されている。そこで、本研究では、膵臓癌患者と非膵臓癌患者 (他疾患にて膵切除術を受けた患者) とで ECV 値を比較し、膵臓癌の存在と ECV との関連を検討する。これにより、ECV が膵臓癌の存在を反映する指標となり得るかを評価する。

(3) ECV と膵臓癌発生リスクとの関連を検討し、ECV が膵臓癌の危険因子となり得るかを明らかにする。

喫煙、糖尿病、慢性膵炎、肥満、高齢、家族歴などは、膵臓癌の危険因子として知られている。本研究では、多変量解析を用いて、これらの既知の危険因子で調整した上でも ECV が膵臓癌の独立した危険因子となるかを検討する。これにより、ECV が膵臓癌の発生リスクを予測する新たな指標となり得るかを明らかにする。

以上の検討を通じて、本研究では、ECV が膵線維化および膵臓癌の非侵襲的評価法となり得る

かを明らかにし、ECV の膵臓癌診療における有用性を探索することを目的とする。これにより、膵臓癌の早期発見やハイリスク群の同定に寄与する新たな画像バイオマーカーの開発に貢献することが期待される。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

2014年1月から2019年5月までに大阪大学医学部附属病院で膵切除術を受けた88人の患者を対象とする。適格基準は以下の通りとする。

術前に単純および平衡相での造影CTが施行されている。  
術前に化学療法や放射線療法が施行されていない。除外基準は以下の通りとする。  
術前CTで膵萎縮や主膵管拡張が広範に認められる症例  
画像所見や血液検査所見で急性膵炎が疑われる症例

#### (2) 造影CTプロトコル

術前CTは、320列、160列、64列のマルチスライスCTを用い、以下のプロトコルで撮像されている。

管電圧：120 kV

管電流：Auto exposure control (Standard deviation: 13.8 または 15)

Field of view: 345 mm

スライス厚：0.625 mm または 0.5 mm

Pitch factor: 1.375 または 0.813

造影剤：600 mgI/kg を30秒かけて静脈内投与

撮像タイミング：

単純CT

膵実質相：造影剤投与開始から20秒後 (Bolus tracking法を使用)

門脈相：造影剤投与開始から75秒後

平衡相：造影剤投与開始から180秒後

#### (3) 画像解析

ECVの算出には、SURE Subtraction Iodine Mapping (SSIM)を用いて、単純CTと平衡相の差分画像を作成する。膵実質と下行大動脈にROIを設定し、それぞれのCT値の変化量 (HU)を測定する。以下の式を用いてECVを算出する。

$ECV = (100 - \text{ヘマトクリット値}) \times (\text{HU 膵実質} / \text{HU 大動脈})$

2名の放射線科医が独立して測定を行い、測定値の平均をECV値とする。

#### (4) 病理組織学的評価

52例で、非腫瘍部の膵組織を評価可能であった。切除断端から少なくとも15 mm以上離れた部位で、2 μmのアザン染色標本を作製する。線維化領域の割合を画像解析ソフト (BZ-X analyzer)を用いて定量的に算出し、これを組織学的膵線維化率とする。

#### (5) 臨床データ収集

患者背景 (年齢、性別、Body mass index)、原疾患、手術術式、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病の有無を、カルテから収集する。

#### (6) 統計解析

連続変数は中央値 (四分位範囲) で表す。2群間の比較にはMann-Whitney U検定を用いる。ECV値と組織学的膵線維化率との関連はSpearmanの順位相関分析を用いる。ロジスティック回帰分析を用いて、膵臓癌の危険因子を検討する。p < 0.05を有意水準とする。

### 4. 研究成果

本研究により、以下の成果が得られた。

(1) ECVと組織学的膵線維化率との間に有意な正の相関が認められた (r = 0.64, p < 0.01)。膵切除術を受けた52例において、切除標本から画像解析ソフトを用いて定量的に評価した膵線維化率とECVとの間に、強い正の相関が認められた。このことから、ECVが膵線維化の非侵襲的定量評価法となり得ることが示された。ECVを用いることで、膵生検などの侵襲的手技を行うことなく、膵線維化の程度を定量的に評価できる可能性が示唆された。

(2) 膵臓癌群では非膵臓癌群と比較して有意にECV値が高値であった (39.4% vs. 31.1%, p <

0.01)。

膵臓癌患者 47 例と非膵臓癌患者 41 例とで ECV 値を比較したところ、膵臓癌群で有意に ECV 値が高値を示した。このことから、ECV が膵臓癌の存在を反映する指標となり得ることが示された。ECV を用いることで、膵臓癌の存在を示唆する所見を非侵襲的に得られる可能性がある。

(3) 多変量ロジスティック回帰分析の結果、ECV は年齢とともに膵臓癌の独立した危険因子であった (オッズ比 1.16, 95%信頼区間 1.06-1.26,  $p < 0.01$ )。

喫煙、飲酒、糖尿病などの膵臓癌の既知の危険因子で調整した多変量解析においても、ECV 値は膵臓癌と有意に関連していた。このことから、ECV が膵臓癌の新たな危険因子となる可能性が示された。ECV 値を用いることで、膵臓癌の発生リスクを予測できる可能性がある。

(4) ROC 解析の結果、ECV 値のカットオフ値を 32.8%とすると、感度 61.0%、特異度 85.1%で膵臓癌を検出できた。

ECV 値の ROC 解析を行ったところ、カットオフ値を 32.8%とすることで、比較的高い特異度で膵臓癌を検出可能であった。このカットオフ値を用いることで、膵臓癌の存在を示唆する所見を得られる可能性がある。

本研究の結果から、ECV が膵線維化の非侵襲的定量評価法となり得ること、また膵臓癌の存在や発生リスクを予測する有用な指標となり得ることが示された。ECV は、CT を用いて非侵襲的に測定可能であるため、膵臓癌のスクリーニングや早期診断、リスク評価に役立つ可能性がある。ECV を用いることで、膵線維化を背景とした膵臓癌ハイリスク群を同定し、効率的なサーベイランスを行うことができるようになるかもしれない。

本研究の限界として、単施設の後向き研究であるため、選択バイアスが生じている可能性がある点が挙げられる。また、膵線維化の定量評価は切除検体でのみ可能であるため、切除不能例における検討はできていない。さらに、膵線維化や膵臓癌の発生には複数の因子が関与しているため、ECV のみでは十分な予測能力が得られない可能性がある。

今後は、多施設共同の前向き研究を行い、ECV の再現性や予測能力を検証する必要がある。また、ECV 以外の画像バイオマーカーとの組み合わせや、臨床因子と ECV を統合したリスク予測モデルの開発など、さらなる研究が求められる。これらの検討を通じて、ECV が膵臓癌の早期発見やリスク評価に寄与する新たなバイオマーカーとなることが期待される。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Hideyuki Fukui, Hiromitsu Onishi, Atsushi Nakamoto, Takahiro Tsuboyama, Takashi Ota, Keigo Yano, Yukihiko Enchi, Daisaku Yamada, Yu Takeda, Shogo Kobayashi, Yasunari Fukuda, Hidetoshi Eguchi, Takahiro Matsui, Mitsuaki Tatsumi, Noriyuki Tomiyama	4. 巻 156
2. 論文標題 Pancreatic fibrosis by extracellular volume fraction using Contrast-enhanced computed tomography and relationship with pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejrad.2022.110522	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hideyuki Fukui, Hiromitsu Onishi, Daisaku Yamada, Yu Takeda, Atsushi Nakamoto, Takahiro Tsuboyama, Takashi Ota, Noriyuki Tomiyama
2. 発表標題 Evaluation Of Pancreatic Fibrosis: Extracellular Volume Fraction (ECV) Measurements Using Contrast-enhanced CT And Its Relation To Pancreatic Cancer
3. 学会等名 RSNA 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井 秀行
2. 発表標題 造影CTを用いた膵線維化の評価及び膵腫瘍との関連の検討
3. 学会等名 第24回 大阪神戸腹部画像・IVR医学研究会
4. 発表年 2021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

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
---------	---------