様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月　５ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：若手研究
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ１５９１５

研究課題名（和文）膵の限局的脂肪化・限局的萎縮の病態解明と膵癌早期診断への臨床応用

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of focal parenchymal atrophy of the pancreas and its clinical application to the early diagnosis of pancreatic cancer

研究代表者
三浦　晋（Miura, Shin）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：３０７５６９３７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：膵の限局性膵萎縮に関してDiagnostic誌に報告した。34.2%の膵癌患者の過去画像で確認され、対象（3.9%)と比較して膵癌患者で有意に観察された。主膵管狭窄／拡張所見よりも前に観察されることが多く、膵癌の最も初期の兆候である可能性が示唆され、膵癌早期診断に有用と考えられた。この仮説を検証するために、多施設共同前向き観察研究を開始した。膵上皮内癌を示唆する所見と考えたため、単施設での症例集積は困難と判断し、膵臓を専門とする診療科を有する全国51施設が参加している。本研究の研究期間は2029年までと予定している。本研究で限局性膵萎縮が膵癌早期診断に有用か明らかになることを期待する。

研究成果の学術的意義や社会的意義
膵癌は最も予後不良な癌であり、Stage I期の症例であっても多くが再発するため、さらに早期の段階である膵上皮内癌での診断が望まれている。しかし、この段階では腫瘤が形成されておらず腫瘍の存在を捉えることは困難であった。本研究では、膵上皮内癌を発見しうる画像所見として限局性膵萎縮に着目した。本研究成果は膵癌早期診断の一歩となる所見の臨床像を解明し、大規模多施設共同前向き観察研究を計画するに至った。

研究成果の概要（英文）：We conducted a retrospective study on focal atrophy of the pancreas, reporting our findings in the journal Diagnostic. In reviewing past images of pancreatic cancer cases, focal atrophy was identified in 34.2% of patients, significantly more than in the control group (3.9%). Focal atrophy often appeared before main pancreatic duct stenosis/dilatation, suggesting it could be an early sign of pancreatic cancer. Based on these findings, we considered focal atrophy useful for early diagnosis. To verify this hypothesis, we started a multicenter prospective observational study. Because accumulating cases at a single institution is challenging, 51 specialized institutions nationwide are participating. The study is scheduled to continue until 2029, aiming to determine the usefulness of focal atrophy in early pancreatic cancer diagnosis.

研究分野：胆膵領域の診断、治療

キーワード：pancreatic cancer　early diagnosis

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

1．研究開始当初の背景

本邦のがん診療連携拠点病院全体における膵癌の 5 年生存率は 8.7%であり、全癌種の 5 年生存率 58.8%と比較して極めて不良である。病期別の 5 年生存率は StageⅠが 39.9%、StageⅡが 16.4%、Stage Ⅲ が 5.8%、Stage Ⅳ が 1.3%であり、膵癌の予後改善には早期診断が重要である。しかし、StageⅠの 5 年生存率を臓器別に比較すると肺癌が 71.2%、乳癌が 95.2%、胃癌が 81.3%、大腸癌が 83.4%であり、膵癌は同じ StageⅠであっても格段に予後が悪い。これらの疫学調査の結果から、現行の治療法では StageⅠは根治が十分に期待できる段階ではなく、更に早期の段階での治療介入が必要と考えられている。膵癌取り扱い規約第 7 版では、非浸潤癌である上皮内癌が Tis、膵内に限局しかつ腫瘍径 5mm 以下が T1a、5～10mm が T1b、10～20mmが T1c、20mm 以上が T2 に分類され、TisN0 が Stage 0、T1N0 が Stage ⅠA、T2N0 が Stage ⅠB に相当する。Egawa らの報告では、腫瘍径別の 5 年生存率は Tis が 85.8%、T1a と T1b の合算が 80.4%、T1c が 50.0%だった。これらの知見は、他臓器癌の StageⅠと同程度の治療成績を得るためには腫瘍径が 10mm 以下である Tis、T1a および T1b の段階における診断が必要であることを示している。しかし、近年の高精度な画像検査でも上記のような小腫瘤を同定することは困難であり、膵癌早期診断を目的とした新たなスクリーニング法が求められている。

2．研究の目的

本研究の目的は限局性膵萎縮の病態解明と膵癌早期診断に対する有用性を検証することである。

3．研究の方法

膵上皮内癌は非常に稀なため、対象患者を集積することは容易ではない。全ての膵癌が膵上皮内癌から浸潤癌に進展することを考慮すれば、日常診療している進行膵癌患者の過去画像を検証すれば膵上皮内癌を示唆する特徴的画像所見を発見しうると考えた。そのため、膵癌診断から半年以上前に CT 撮影歴のある症例を抽出し、過去画像の所見を検証し限局性膵萎縮所見の頻度を確認することにした。膵は年齢とともに全体的に萎縮してくる傾向があるため、年齢、性別をマッチさせた非膵癌症例を対照に設定した。当施設は膵癌の診療経験が豊富であり進行膵癌については十分な症例数を確保することが可能であることに加え、この研究は膵くびれ所見の有用性を検証する予備研究的な位置づけであったため研究デザインは単施設後方視的とした。

予備研究で限局性膵萎縮の膵癌早期診断への有用性を確認した後に、仮説を証明するために、限局性膵萎縮を認める症例に対する多施設共同前向き観察研究を計画した。対象は限局性膵萎縮（膵くびれ所見と命名した）を認めた症例とし、主要評価項目は膵癌発症とした。遺伝子変異からの試算では、膵上皮内癌は 7－8 年かけて進行癌へ進展すると報告されているため、観察期間は 10 年が望ましいと考えられたが、研究の実行性を考慮して結果、観察期間は 5 年と設定した。

4．研究成果

1）膵癌患者の過去画像の検証結果

膵癌と診断される 6 ヵ月前から 3 年前までの間に CT 検査を受けた 76 例の膵癌患者と、少なくとも 5 年以上膵癌非発症が確認されている年齢、性別をマッチさせた 76 例の対照について限局性膵萎縮の頻度を検証した。限局性膵萎縮は、膵癌診断前 6 ヵ月から 1 年の間に 14/44 例（31.8%）、1 年から 2 年の間に 14/51 例（27.5%）、2 年から 3 年の間に 9/41 例（22.0%）において確認され、後に膵癌と診断される同一箇所に観察された。全体として、限局性膵萎縮は診断前 CT で膵癌患者（26/76；34.2%）において対照（3/76；3.9%）よりも高頻度に観察された（p＜0.001）。限局性膵萎縮は主膵管の狭窄・拡張が出現する前に観察されたことから、限局性膵萎縮は最も初期の徴候である可能性が示唆された。限局性膵萎縮の膵における局在は膵頭部（3/27；11.1%）では、膵体部（14/30；46.7%）または尾部の（9/19；47.4%）よりも少なかった。以上の結果から限局性膵萎縮は膵癌が腫瘤を形成する前に出現する初期像であることが示唆され、膵癌早期膵癌に寄与しうる特徴的画像所見であることが示された。

2）膵くびれ所見を認める症例に対する多施設共同前向き観察研究

前述の研究結果より限局性膵萎縮が膵癌の早期像を示す画像所見であることが示唆され、本所見を認めた症例を精査することによって膵上皮内癌を診断・治療できることが期待された。しかし、非膵癌症例においても観察されうる所見であることが確認されており、10 年以上膵癌を発症することなく経過した症例の存在も経験した。本所見の膵癌早期診断に対する診断能はさらなる研究によって明らかにする必要があると考えた。そのため、限局性膵萎縮を膵くびれ所見と命名し前向き観察研究を計画した。膵くびれ所見は膵上皮内癌を示唆する画像所見と考えられ、単施設では症例集積に限界がある

ため膵診療に注力している全国の施設に参加を要請し、多施設共同研究と設定した。2021 年に本学倫理委員会から承認を得て前向き観察研究を開始した。最初は3施設で研究を開始したが、学会、論文等で本所見の重要性が認知されるようになり、2024年6月時点で参加施設は51施設となっている。症例登録数は 150 例を超え、目標数を達成した。前向き観察研究のため 2029 年を最終年としているため、結果は追って報告する予定である。しかし、現時点でも複数の膵癌（上皮内癌を含む）が本研究で発見されており、膵癌早期診断に重要な知見が得られることを確信している。

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　1件）

１．著者名 Miura Shin、Takikawa Tetsuya、Kikuta Kazuhiro、Hamada Shin、Kume Kiyoshi、Yoshida Naoki、Tanaka Yu、Matsumoto Ryotaro、Ikeda Mio、Kataoka Fumiya、Sasaki Akira、Hatta Waku、Inoue Jun、Masamune Atsushi	４．巻 11
２．論文標題 Focal Parenchymal Atrophy of the Pancreas Is Frequently Observed on Pre-Diagnostic Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer: A Case-Control Study	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Diagnostics	６．最初と最後の頁 1693～1693
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11091693	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 －

〔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 三浦　晋
２．発表標題 膵くびれ所見は膵癌患者に特異的か？
３．学会等名 第108回日本消化器病学会総会
４．発表年 2022年

１．発表者名 Shin Miura
２．発表標題 Usefulness of Regular Follow-up of Patients with Suspected IPMN for Early Diagnosis of Pancreatic cancer
３．学会等名 6th Meeting of International Association of Pancreatology (IAP) and the 53rd Annual Meeting of Japan Pancreats Society (JPS)（国際学会）
４．発表年 2022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