

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	池本 珠莉
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Clinical Analysis of Early-Stage Pancreatic Cancer and Proposal for a New Diagnostic Algorithm: A Multicenter Observational Study (膵癌早期診断例の臨床学的分析と新しいアルゴリズムの提案：多施設共同観察研究)			
論文審査担当者			
主査教授	大毛 宏喜	印	
審査委員 教授	武島 幸男		
審査委員 准教授	上村 健一郎		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年、膵癌の早期診断例および治療例の報告が散見され、早期診断例では、比較的良好な予後が期待されている。しかし、小さな腫瘍径あるいは腫瘍を形成しない早期の膵癌診断は極めて困難であり、新たな診断アルゴリズムの構築が求められている。膵癌の早期診断が困難な要因としては、臨床病理学的特徴がいまだ明らかにされていないこと、画像診断や術前病理診断のコンセンサスが確立されていないこと、症例数が少ないため単施設での研究には限界があることが挙げられる。</p> <p>本研究では、著者らは膵癌早期診断のための新たな診断アルゴリズム構築に向けて、広島県内で膵臓専門診療を行っている多施設と共同して膵癌早期診断症例を集積し、画像および病理診断に関する独立中央評価を行った後、膵癌早期診断症例における危険因子の頻度や受診に至った契機、血液検査値、各画像検査所見、病理学的診断方法、長期予後などについて詳細な検討を行った。</p> <p>本研究では、広島大学病院および関連 12 施設で登録された早期膵癌 96 症例を研究対象とした。</p> <p>日本膵臓学会が定める膵癌危険因子のうち、糖尿病を 27%、大量飲酒歴を 26%、喫煙歴を 31%、膵嚢胞を 28%の症例で認め、さらに、1 つ以上の危険因子を有する症例は、全体の 71%と高頻度であった。受診契機については、無症状例が 70%であり、そのうち 39%が健診で異常を指摘、52%が膵臓以外の疾患で通院中に偶然膵臓の異常を指摘された症例であり、これら 4 因子による膵癌ハイリスク患者の囲い込みの必要性を提唱した。健診で異常を指摘された症例のうち、69%が腹部超音波検査で異常を指摘され、そのうち 78%が腫瘍の直接描出ではなく膵管異常などの間接所見を指摘されていたことから、膵癌早期診断には間接所見に着目した診断体系が必要であることを提言した。血液検査では、49%に膵酵素異常を認め、特にリパーゼ異常値が高頻度であること、膵癌腫瘍マーカーである CEA、CA19-9、DUPAN-2、Span-1 のうち、CA19-9 高値例が高頻度であり、特に Stage 0 より Stage IA で陽性率が高く、早期膵癌診断スクリーニングにおける血液検査項目の意義について示した。画像診断では、Stage IA においては、腫瘍描出率が CT で 58%、MRI で 38%、EUS で 83%であり、CT および MRI と比較して、EUS がより有用な検査法であることを示し</p>			

た。Stage 0 においては、間接所見の検出が必要となるが、CT、MRI、EUS のうち、MRCP での膵管狭窄の検出は 86%と最も高頻度であり、早期膵癌の画像診断スクリーニングにおける MRCP の重要性を示した。術前病理診断では、ERCP 関連膵液細胞診の感度は 84%と高く、膵液検体採取法別の検討では、単回の膵液細胞診の感度は 38%に留まっていたが、膵管狭窄部の擦過細胞診や ENPD 留置下複数回膵液細胞診を併用すると感度はそれぞれ 70%、75%と向上しており、複数の採取法を用いることが診断能の向上に有用であることを示した。また、Stage 0 では擦過細胞診の感度が 100%、ENPD 留置下複数回膵液細胞診の感度が 83%と、Stage IA と比較し良好な結果であり、腫瘤を形成しない Stage 0 での診断においては積極的に ERCP を行うことの重要性を示した。治療成績については、疾患特異的 5 年生存率は、Stage 0 94%、Stage IA 82%、10 年生存率は、Stage 0 81%、Stage IA 51%であり、無再発 5 年生存率は、Stage 0 92%、Stage IA 83%、無再発 10 年生存率は、Stage 0 68%、Stage IA 49%であったことから、Stage 0 が Stage IA より有意に良好であったことを示した。通常型膵癌と早期膵癌における再発形式の相違については、通常型では一般的に他臓器転移や腹膜播種が多いが、早期膵癌では残膵再発が多いことを示し、今後の課題として早期癌の局在診断が重要となることを述べた。

こうした早期膵癌に関する新しい知見により、著者らは新たな膵癌診断アルゴリズムについて提唱している。すなわち、膵癌危険因子である糖尿病、喫煙歴、膵のう胞、飲酒歴の有無から早期膵癌スクリーニング対象患者選別のためのスコアを作成し、これに基づいた膵癌ハイリスク患者囲い込みの啓蒙活動を提案した。また、早期膵癌の画像診断においては、EUS による小腫瘤の描出に加え、膵管狭窄や拡張といった膵管像を評価することの重要性と、その評価法としての EUS および MRCP の有用性を示した。

以上の結果から、本論文は早期膵癌の臨床病理学的特徴を明らかにし、膵癌患者の予後の改善に向けた新たな早期膵癌診断アルゴリズムを示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。