

学位論文審査の結果の要旨

|   |       |       |   |
|---|-------|-------|---|
| 審査区分<br>課・   | 第379号 | 氏名    | 佐上亮太  |
| 審査委員会委員   | 主査氏名  | 猪股雅史  |  |
|   | 副査氏名  | 白石憲男  |  |
|   | 副査氏名  | 小副川 敦 |  |
| 論文題目  |       |       |   |
| <p>Utility of Endoscopic Ultrasonography Screening for Small Pancreatic Cancer and Proposal for a New Scoring System for Screening<br/>                 (小膵癌スクリーニングにおける超音波内視鏡の有用性と新規スコアリングシステムの提案)</p>  |       |       |   |
| 論文掲載雑誌名<br>Pancreas   |       |       |   |
| 論文要旨  |       |       |   |
| <p>膵癌の診断には感度が高い超音波内視鏡検査(EUS)が推奨されているが、小膵癌発見のためのスクリーニングすべき集団の選定は未だ明らかにされていない。本研究では、小膵癌の早期発見のためのEUS検査の有用性および症状とリスク因子から構築した新規スコアリングシステムの有用性を評価した。</p> <p>2015年5月から2016年11月までの間に胆膵EUSスクリーニングを施行した632人を対象とし、膵癌診療ガイドライン2016年版を参考に膵癌リスクファクターを抽出し、ハザード比2以下のものは「低リスク」、それ以上のものを「高リスク」とした。20mm以下のものをsmall PC (pancreatic cancer)とし、small PCを検出するためのEUSの有用性と新しいスクリーニングのためのスコアリングシステムについて単変量および多変量解析を用いて検討を行った。</p> <p>EUSスクリーニングにおいて、22例の膵癌を発見し、8例が小膵癌であった。ROCカーブで「低リスクが3つ以上」、「高リスク1つ以上」が小膵癌の発見に有用であった。小膵癌発見の感度と特異度はそれぞれ、「低リスク3つ以上」が75%、76.6%、「高リスク1つ以上」が62.5%、83.4%。「低リスク3つ以上」and/or「高リスク1つ以上」が100%、64.4%であった。多変量解析で「低リスク3つ以上」と「高リスク1つ以上」がsmall PCを予測する因子、EUSでは膵管径2.5mm以上が癌の危険因子であった。</p> <p>本研究では、小膵癌の早期発見のためのEUSスクリーニングの有用性と膵癌リスク因子を加味した新規スコアリングシステムの有用性が示された。今後は、Validationや新たなリスク因子を加えたスコアリングシステムの見直しにより、臨床応用の実現が大いに期待できると考えられ、審査員の合議によって、本論文は学位論文に値すると判定した。</p> |       |       |   |

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

|             |       |      |   |
|-------------|-------|------|---|
| 審査区分<br>課・論 | 第379号 | 氏名   | 佐上亮太  |
| 審査委員会委員     | 主査氏名  | 猪股雅史 |  |
|             | 副査氏名  | 白石恵男 |  |
|             | 副査氏名  | 小副川敦 |  |

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. 膵癌の腫瘍径が 10mm 以下および 10mm 以上でリンパ節転移率や血行性転移率はどのくらいか。
2. ガイドラインの改定にともなって、追加や削除された膵癌危険因子はあるのか。
3. これまでに報告されている膵癌スクリーニング法で不十分な点はどのようなことか。
4. 膵臓癌のリスク因子について、前向き研究から証明されたものはあるか。
5. 今回使用のコンベックス走査式 EUS は、ラジアル式に比べ、どのような点で優れているか。
6. コンベックス走査式 EUS の膵癌に対する標準的描出法は確立しているのか。
7. 最近の MDCT や MRCP の膵癌（特に 1 cm 以下）に対する診断率はどのくらいか。
8. EUS で描出不十分な膵癌はないか。
9. EUS は造影 CT や MRCP 検査と比べ、どのような病変の描出に優れているか。
10. リスク因子を low grade と high grade に分けた意図は何か。また、2 つに分けたために見い出せた症例はあるか。
11. EUS によるスクリーニングについて、術者間による発見率の相違はあったか。
12. Table 1 で示された小膵癌は、造影 CT や MRCP では描出されていなかったか。
13. EUS を用いたスクリーニングの対象とならなかった患者で、膵癌と診断された方はいたか。
14. スクリーニング対象となった low grade 3 点以上や high grade 1 点以上の患者は、それぞれ全体の何%を占めるか。
15. 危険因子を有していたために今回 EUS によるスクリーニングを受けたが陰性だった方は、今後、どのくらいの期間で再検査すべきか。
16. 統計解析を行うにあたり生物統計の専門家が解析に参加しているか。
17. 今回の解析結果で得られたオッズ比ではなく、従来知見から low grade と high grade のリスク因子を決定したのはなぜか。
18. 小型膵癌のリスク因子のうち、膵癌全体と比較して糖尿病のオッズ比が高かったのはなぜか。
19. 今回提唱しているスコアリングシステムの Validation の進捗について述べよ。
20. 新たなリスクファクターを取り入れたスコアリングシステムの見直しの可能性を述べよ。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 佐上 亮太

## 論 文 題 目

Utility of Endoscopic Ultrasonography Screening for Small Pancreatic Cancer and Proposal for a New Scoring System for Screening (小膵癌スクリーニングにおける超音波内視鏡の有用性と新規スコアリングシステムの提案)

## 要 旨

### 緒言

- ・膵癌は日本の癌死の第4位であり増加傾向にある。
- ・5年生存率は10%未満と予後不良である一方、UICC Stage 0とIAでは85.8%, 68.7%, 腫瘍径10mm, 20mm以下では80.4%, 50.0%と比較的良好であるが発見は困難である。
- ・微小膵癌の指摘感度が高い超音波内視鏡検査(EUS)による検査成績が報告されているが、スクリーニングすべき集団の選定は未だ困難である。
- ・膵癌診療ガイドラインでは関連する症状やリスク因子に言及し、因子保有者に対し積極的な検査を推奨しているが、検査を受けるべき基準は明確でない。
- ・早期癌発見のため、症状とリスク因子から構築した、新規スコアリングシステムの有用性を検討した。

## 研究対象及び方法

- ・対象は2015年5月から2016年11月までの間に胆膵EUSスクリーニングを施行した患者。
- ・ガイドラインに記載の症状やリスク因子で相対危険度が2倍程度のものを含む、因子単独では膵精査に至らないが、因子複合により膵精査すべきと考えられる因子をLow-grade risk factor(LGRF)と規定。
- ・相対危険度が4倍以上のものを含む、因子単独でも膵精査を考慮すべきものをHigh-grade risk factor(HGRF)と規定。
- ・1項1ポイント(P)の簡便なスコアリングシステム(LGRS/HGRS)とした。
- ・LGRF: 散在性膵癌家族歴, 2型糖尿病, エタノール37.5g/日以上 of 摂取, 喫煙, 肥満, 心窩部背部痛, 体重減少, 糖尿病増悪, 膵酵素上昇。
- ・HGRF: 糖尿病新規発症, 家族性膵癌, 黄疸, 腫瘍マーカーの上昇, 慢性膵炎, 膵管内乳頭腫瘍(IPMN), 膵嚢胞, 遺伝性膵癌/膵炎。

## 結果

- ・計632名中22名が膵癌の診断となり(全膵癌群), うち8名は腫瘍径20mm以下の比較的早期膵癌(小膵癌群)であった。
- ・小膵癌群と膵癌なし群において平均LGRS( $\pm$ Standard Deviation)は $2.88 \pm 1.25$  vs.  $1.69 \pm 1.18$  ( $P=0.005$ ), 平均HGRSは $0.63 \pm 0.52$  vs.  $0.18 \pm 0.41$  ( $P=0.002$ )であり, 小膵癌群でスコアは有意に高値となった。
- ・LGRS $\geq$  3P and/or HGRS $\geq$  1Pをスコア陽性とした場合の小膵癌発見の感度, 特異度, 曲線下面積はそれぞれ100%, 64.4%, 0.82であった。
- ・小膵癌発見に有意な個別の因子としては単変量解析では糖尿病, LGRS $\geq$  3P陽性, HGRS $\geq$  1P陽性が抽出され, 多変量解析ではLGRS $\geq$  3P陽性及びHGRS $\geq$  1P陽性が最有意因子として抽出された。
- ・全膵癌でも同様のスコア傾向と, より多数の膵癌発見に関連する有意因子が抽出された。

## 考察

- ・本スコアリングシステムは比較的早期膵癌並びに全膵癌の診断において高い診断能を持ち, 因子複合を加味し, 膵癌を診断できる可能性を示唆している。
- ・世界的には強い遺伝及び家族性素因保有者へのスクリーニングが行われているが, 診断率は1.4-8.9%

ばらつきがあり、小膵癌に目的病変を絞った研究は少ない。

・症状やリスク因子を総括的に検査対象とした日本の後方視研究では 4969 名での Stage 0/ I 膵癌の診断率が 0.78%であった。

・今回の検討でスコア陽性保有者のみに検査した場合、対象患者を 238 人まで減少させ、小膵癌に対する診断率は 1.27%から 3.36%に上昇する。

・使用が簡便な新規のスコアリングシステムを用いて、膵精査をすべき患者の選定を行い、一般化可能性をもって比較的高い診断率で病変を診断し得たことが本研究の強みである。

・一方で、各因子の重みづけはなく、検討症例数が少ないという制限があり、より多数例多施設での必要である。

## 結語

・膵癌に関連する症状、リスク因子から構築された新規スコアリングシステムを用いた膵癌スクリーニング検査は小膵癌の同定に有用である可能性が示唆された。