



Title	膵臓癌における超音波せん断波弾性測定法を用いた分散画像の臨床的意義の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	瀧新, 悠之介
Description	配架番号 : 2770
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15452号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89961">https://hdl.handle.net/2115/89961</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	TAKISHIN_Yunosuke_abstract.pdf, 論文内容の要旨



## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 瀧新 悠之介

### 学位論文題名

膵臓癌における超音波せん断波弾性測定法を用いた分散画像の臨床的意義の検討  
(Clinical significance of dispersion imaging in shear wave elastography in the field of pancreatic cancer)

【背景と目的】 超音波エラストグラフィは生体組織の中にせん断波 (shear wave: SW) を発生させ、その伝播速度を測定することにより、組織の弾性 (shear wave elasticity: SWE) を非侵襲的に評価する診断法である。消化器領域では慢性肝疾患における肝硬度測定が、肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断方法として有用視されている。膵疾患に対しても膵腫瘍における線維化診断、良悪性の診断、慢性膵炎の診断においての有用性が報告されている。しかし、実際の生体組織には粘弾性があり、SW 速度は弾性と粘性の両方の要素の影響を受けることが知られている。従来超音波エラストグラフィでは粘性に関わる因子は評価できなかったが、近年 dispersion imaging が開発され、組織の粘性に関連した値である shear wave dispersion slope (SWD) 値を測定可能となった。慢性肝疾患を中心に種々の報告がなされているが、膵疾患についての報告はごくわずかである。

膵臓癌は5年生存割合が10%未満と全てのがん種の中で最も予後不良であり、早期診断と抗癌療法の進歩が切望されている。現在の実臨床において、膵病変に対する病理学的診断には、超音波内視鏡下穿刺検査 (EUS-FNA) や内視鏡的逆行性胆管膵管造影関連検査といった侵襲を伴う検査が必要である。また治療効果判定は、主にCTやMRI検査による腫瘍サイズと血清腫瘍マーカー値の変化や推移をもとに行われている。膵臓癌患者の癌部およびその周囲膵組織の非癌部のSWD値を測定し、病理組織学的検査との関連や、化学療法前後での変化などその臨床的意義を明らかにすることができれば、膵臓癌診療における非侵襲的ツールとしての dispersion imaging の有用性が見出せるのではないかと考えた。本研究の目的は、膵臓癌診療におけるSWDの有用性を評価することである。

【対象と方法】 2019年9月から2021年9月までの間に、北海道大学病院消化器内科を受診した患者のうち、腹部CT、腹部超音波検査などの画像検査から膵臓癌が疑われた者に対して、超音波エラストグラフィによる dispersion imaging を行い、EUS-FNA で膵管癌 (腺癌) の病理学的診断となった者を解析対象とした。超音波エラストグラフィによるSWD値およびSWE値を、膵臓の癌部と非癌部において水平断面および矢状断面の2方向で測定した。各方向5回以上10回までの測定を繰り返し、ばらつきの指標である四分位範囲/中央値が0.4以上の場合は信頼性が低いと判断し除外した。また対象患者のうち当院で化学療法を施行した症例については、2~4コースの化学療法後に2回目の dispersion imaging を行った。

主要評価項目は化学療法前後のSWD値およびSWE値の変化量と化学療法の効果(予後)との関連とした。化学療法の治療効果判定については、造影CT画像を用いて Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 に則って評価した。副次評価項目として、化学療法前に測定した1回目のSWD値およびSWE値と予後との関連、癌部と非癌部との差、患者背景 [年齢、性別、転移の有無、癌の部位、BMI、臨床検査値 (CEA, CA19-9, 総ビリルビン) ] および病理組織学的所見との関連性を調べた。病理組織学的評価はEUS-FNA の検体を用い、間質量、線維化、炎症、壊死の各項目について評価した。

【結果】 膵管癌の病理診断が得られた症例56名を対象とした。年齢中央値は72歳、性別

は男性 34 例、女性 22 例であった。Body mass index (BMI) 中央値は 21.8kg/m<sup>2</sup> であった。癌の局在は膵頭部 34 例、膵体尾部 22 例であり、遠隔転移は 15 例に認められた。臨床検査所見では血清総ビリルビン値 2.0mg/dL 以上 13 例、血清 CEA 値の正常上限値 5ng/ml 以上 25 例、血清 CA19-9 値の正常上限値 37U/ml 以上 47 例であった。

対象患者の内、当院で化学療法を施行したのは 30 例であった。主要評価項目である化学療法前後での癌部の SWD 中央値の変化量は平均-0.01 (95%信頼区間: -1.87-1.85) (p = 0.62)、SWE 中央値の変化量は平均-1.19 (95%信頼区間: -2.70-0.32) (p = 0.13) であり、いずれも有意な変化は認められなかった。化学療法施行後の治療効果判定では、部分改善 (PR) が 12 例 (40.0%)、不変 (SD) が 14 例 (46.7%)、増悪 (PD) が 4 例 (13.3%) であった。治療効果判定別の化学療法前後の癌部 SWD 中央値は、PR 群で 12.85m/sec/kHz および 13.03m/sec/kHz、SD 群で 12.75m/sec/kHz および 12.79m/sec/kHz、PD 群で 11.51m/sec/kHz および 11.47m/sec/kHz であり、いずれも有意な変化は認められなかった(それぞれ p = 0.38、0.95、0.88)。化学療法前後の癌部 SWE 中央値は、PR 群で 7.80kPa および 7.45kPa、SD 群で 8.68kPa および 7.28kPa、PD 群で 10.49kPa および 7.88kPa であり、いずれも有意な変化は認められなかった(それぞれ p = 0.24、0.32、0.88)。また、化学療法前の癌部 SWD および SWE 値について治療効果群別に比較したが有意差は認められなかった(それぞれ p = 0.79、0.47)。

全 56 例(化学療法前)の SWD 値の中央値は、癌部で 12.20 m/sec/kHz、非癌部で 13.57 m/sec/kHz であり、癌部では有意に低かった (p=0.005)。一方、SWE の中央値は、癌部で 8.18kPa、非癌部で 6.14kPa であり、癌部で有意に高かった (p<0.001)。悪性診断における ROC 解析では、SWD 値では AUC=0.66、SWE 値では AUC=0.83 であった。

癌部の SWD 値と各患者背景因子との関連性は認められなかった。癌部の SWE 値の中央値は膵頭部 8.84kPa、膵体尾部 7.59kPa であり、膵頭部で有意に高値であった (p=0.02)。SWE 値とそれ以外の患者背景因子との関連性は認められなかった。病理組織学的評価においては、炎症と癌部の SWD 値に有意な相関が認められた (rs=0.42, p=0.001)。

【考察】 本研究は膵臓癌患者において粘性に関連した値である SWD 値を測定し、膵臓癌診療における意義を検討した初めての報告である。主要評価項目である化学療法前後で膵臓癌部の SWD 値および SWE 値に変化はなく、治療効果の評価や予測における有用性は認められなかった。

一方、膵臓癌における弾性を評価した研究は散見され、膵臓の癌部では非癌部や正常群と比較して、SW 速度や SWE 値が高いと報告されている。今回は、膵臓の癌部は非癌部と比較すると SWE 値は有意に高く、SWD 値は有意に低いという結果となった。つまり、癌部は非癌部に比して弾性が高く粘性が低いということが推測される。膵臓癌の鑑別診断にあげられる自己免疫性膵炎に関しては、正常膵と比較すると弾性も粘性も高いという報告があり、粘性の違いは良悪性診断の一助となる可能性がある。

本研究で得られたもう一つの知見は、膵臓癌部の SWD 値と炎症の病理組織学的所見に相関がみられたことである。膵臓の癌組織の炎症が高度であるほど SWD 値が有意に高い傾向にあった。膵疾患における SWD 値を検討した他の報告はないが、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変においては、病理組織学評価による炎症所見と SWD 値の関連性が示されている。Dispersion Imaging は炎症を評価する非侵襲的なモダリティとしての有用性が期待される。

【結論】 膵臓癌において、SWD 値、SWE 値の測定は化学療法の治療効果を反映するものではなかった。SWD 値は膵臓癌組織の炎症の程度を反映していた。また、SWD および SWE の測定は癌部と非癌部で有意に差があり、膵臓癌の良悪性診断に活用できる可能性が示唆された。