

氏 名	早川 宏
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医工農博4甲 第9号
学 位 授 与 年 月 日	令和2年3月19日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
専 攻 名	先進医療科学専攻
学 位 論 文 題 名	Carcinoembryonic antigen level in the pancreatic juice is effective in malignancy diagnosis and prediction of future malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (膵 IPMN の悪性診断と将来的な悪性化予測における膵液中 CEA 値の有用性)
論 文 審 査 委 員	委員長 教授 大西 洋 委員 講師 神家満 学 委員 講師 大石 直輝

学位論文内容の要旨

(研究の目的)

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) presents a wide spectrum of atypia ranging from low-grade dysplasia (LGD) to invasive carcinoma. Studies concerning CEA level in the pancreatic juice in IPMN have reported that a CEA level in the pancreatic juice of >110 ng/ml suggests malignancy. However, only few such reports exist. Moreover, there are no reports regarding the usefulness of CEA level in the pancreatic juice in predicting future malignant transformation of IPMN.

The present study aimed to determine the ability of diagnosing malignancy and predicting malignant transformation in patients with IPMN using carcinoembryonic antigen (CEA) level in the pancreatic juice.

(方法)

We enrolled patients with IPMN who underwent endoscopic retrograde pancreatography (ERP) between 2002 and 2018. We examined the ability of diagnosing malignancy in 63 patients who underwent surgery (surgical group). Furthermore, we examined the value of predicting malignant transformation in 52 patients who underwent follow-up for over 1 year after ERP.

(follow-up group).

(結果)

In the surgical group, the overall sensitivity and specificity of CEA level (≥ 97 ng/ml) in the pancreatic juice for diagnosing malignancy were 45% and 100%, respectively. The specificity was excellent for all IPMN types; however, the sensitivity was highest in main duct type, followed by mixed type and branch duct type.

In the follow-up group, malignant transformation was observed in four patients (7.7%) during the follow-up, and the median time until malignant transformation was 58 months. High CEA level in the pancreatic juice demonstrated a statistically significant difference in multivariate analysis and was found to be an independent predictor of malignant transformation (hazard ratio, 17; $P = 0.02$). The cumulative malignant transformation rate was significantly higher in the high CEA group than that in the low CEA group (5-year cumulative malignant transformation rates, 69% vs. 0%, $P < 0.001$)

(考察)

In the present study, we examined the value of CEA level in the pancreatic juice for diagnosing malignancy in the surgical group and for predicting future malignant transformation in the follow-up group.

In the previous reports on preoperative diagnosis of IPMN, Hirono et al. noted that the measurement of CEA level in the pancreatic juice is a useful diagnostic method to distinguish malignant from benign IPMNs. When the cut-off value was set to 110 ng/ml, they diagnosed malignancy with a sensitivity of 67% and specificity of 96%. In the current study, the cut-off value and high specificity were consistent with those reported by a previous study.

To the best of our knowledge, there are no reports on the association between CEA level in the pancreatic juice and of future malignant transformation of IPMN. In reports examining the natural history of BD-IPMN, the malignant transformation rate during the follow-up observation ranged from 1%-6.3%. Moreover, mural nodules and tumor extension within MD at the initial examination are associated with malignant transformation of the lesion. Furthermore, in mixed type and MD type, the malignant transformation rate during follow-up is 13%-46%. Additionally, the size of MD dilatation and diffuse MD dilatation are associa

ted with malignant transformation.

In the present study, we examined predictors of malignant transformation in all IPMN types. High CEA level in the pancreatic juice was the only independent predictor of malignant transformation.

(結論)

CEA level in the pancreatic juice is useful not only in diagnosing malignancy but also in predicting future malignant transformations in IPMN patients receiving follow-up.

論文審査結果の要旨

本研究の要旨

endoscopic retrograde pancreatography (ERP) により採取した膵液中CEAの悪性診断能と、経過観察例におけるhigh grade dysplasia (HGD) もしくはinvasive IPMCへの悪性化予測に関する有用性を検討した研究である。2002年3月から2018年3月の間にIPMNに対してERPを実施した症例を対象として、初診時に外科手術を実施し組織診断が得られた63例 (Surgical group) に対して悪性診断能を、またERP後に1年以上の経過観察を行った52例 (Follow-up group) に対して悪性化予測能を後方視的に検討した。Surgical groupで悪性診断に関する膵液中CEA (Cut off 97 ng/ml) の感度、特異度は全体でそれぞれ45 %、100 %であった。感度はMD-IPMN (63 %)、mixed IPMN (44 %)、BD-IPMN (29 %) の順に高かった。膵液中CEA高値 (≥ 97 ng/ml) は単変量解析 ($P < 0.01$)、多変量解析 ($P = 0.02$; HR, 17; 95% CI, 1.5-192) とともに独立した悪性化予測因子であった。これらから、IPMNにおける膵液中CEA測定は良悪性診断だけでなく、経過観察例における将来的な悪性化リスクの予測に有用であると結論づけられた。

以下、論文評価と審査結果

1. 学位論文研究テーマの学術的意義。

本研究では、endoscopic retrograde pancreatography (ERP) により採取した膵液中 CEA の悪性診断能と、経過観察例における high grade dysplasia (HGD) もしくは invasive IPMC への悪性化予測に関する有用性を検討した研究であり、後者は新規性とオリジナリティに高い研究であると評価された。ERP と膵液サンプリングの安全な手法が確立されれば、臨床的にも有用性の高い実地的な検査手法になることが期待される。他のバイオマーカーや画像所見との組み合わせにより、より精度の高い成果が得られるようになることが望まれる。

2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等。

・ Retrospective study であること、全例に ERP が行われているわけではないこと、症例数が少なく十分な統計解析に耐えがたい点、多変量解析の統計学的手法については、投稿論文中にスペルアウト

がない用語が用いられていること、などの不十分または適切とは言えない問題点が指摘された。

・ Prospective study を行う、他のマーカとセットで解析する、統計手法を吟味（特に多変量解析）、ことなどが新たな研究テーマとして指摘された。

3. 実験及びデータの信頼性

試験デザインについて Retrospective study かつ症例数が少ないことと、多変量解析の手法が正確とは言い切れないことなどから、結果の解釈には注意を要する。

4. 学位論文の改善点、等々

- ① 提出された論文中に、スペルアウトのない用語の初記載がある。
- ② 英文誌の査読は受理されたようだが、正式に掲載される必要がある。
- ③ 今後、新たな分析結果や研究成果を別の論文として投稿するべきである。

5. 総合判断

発表内容や現在投稿中の論文内容の一部に問題点が指摘されたが、新規性が高く有用性の高い研究成果と考えられ、学位審査発表後に指摘された課題に対して真摯かつ適切な回答が速やかに得られていることから、学位授与に相当するものと審査員全委員一致で判断した。