

氏 名（本 籍）	そとぞの ひでみつ 外園 英光 （ 岡山県 ）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 724 号
学位授与日付	令和 5 年 3 月 9 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Value of 3-T MR imaging in intraductal papillary mucinous neoplasm with a concomitant invasive carcinoma
審 査 委 員	教授 上野 富雄 教授 仁科 惣治 教授 椎野 泰和

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN：intraductal papillary mucinous neoplasm）は、豊富なムチン産生を伴う上皮の乳頭状増殖による主膵管または分枝膵管の拡張を特徴とする膵癌の前駆病変とされる。IPMNに関連した膵癌には、IPMN 自体が悪性化する IPMN 由来浸潤癌と、IPMN から離れた部位に膵癌が発生する IPMN 併存膵癌があるが、IPMN 由来浸潤癌の発生の危険因子については、国際診療ガイドラインにおいて「悪性を強く示唆する所見」と「悪性の疑いを示唆する所見」が既に提案されており、早期に診断、治療が行えているが、IPMN 併存膵癌の原因や危険因子は、いまだ解明されていないのが現状であり、2022 年度版の「膵癌診療ガイドライン」においても併存膵癌の可能性を考慮した精査・経過観察が提案されているのみである。

本論文は、特に分枝型の IPMN に多いとされる IPMN 併存膵癌を経過観察中の MRI 画像検査で解析し、IPMN 併存膵癌の発生に関する危険因子を放射線医学的に解明し、IPMN 併存膵癌の早期発見を促し、IPMN 併存膵癌患者の予後改善に寄与することを目的とした、まさに時代の要請に応じるともいえる論文である。

方法として組織学的に IPMN 併存膵癌と診断された 12 症例（IPMN 併存膵癌群）と膵疾患のない 60 症例（正常膵群）ならびに由来浸潤癌・併存膵癌のない IPMN 60 症例（IPMN 群）で、病変部よりも下流の膵頭部に関心領域（ROI：region of interest）を設定し、3 テスラ MRI により画像解析（同位相画像、逆位相画像、T2 強調画像、拡散強調画像、mDIXON、MRCP）がなされている。結果として、mDIXON から算出されるプロトン密度脂肪率（PDFF：proton density fat fraction [%]）において、IPMN 併存膵癌群の膵実質の PDFF が、正常膵群および IPMN 群に比して有意に高く、正常膵群と IPMN 群の膵実質の PDFF には有意な差はなかったことから、膵実質の PDFF を反映する膵臓における脂肪沈着が IPMN 併存膵癌の発生と関連していることが示唆された、とする論文である。

本論文では、膵癌診療ガイドラインに引用されうる可能性を秘めた、臨床的にインパクトのある結論が導かれており、今回の申請論文は新規の医学的な価値を有しており、学位論文に資するものと判断する。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては、発表時間を厳守し、時間内に要点を絞って明確に分かりやすい言葉を使って発表がなされた。的確な目的を掲げた上で、分かりやすい方法・結果の提示がされ、limitation を含めた考察もしっかりなされた上で、今後の検討課題も明確に示されていた。

審査委員からは、本論文の信頼性にかかわる症例の抽出方法ならびに統計学的手法に関して質問があった。申請者からは「IPMN 併存膵癌群、正常膵群および膵癌を存在しない IPMN 群のそれぞれを年齢・性別・糖尿病の有無などをマッチさせた。」との回答であったが、審査委員からは症例選択方法について傾向スコアなどを用い、客観性を持たせる方法がベターではないかとの提案があった。また PDFF を計測するにあたって設定する ROI の設定方法についても質問があった。申請者は「実際は 3 か所測定していたが、論文にする上で Reviewer から IPMN 併存膵癌群では、膵頭部のみ測定された症例や膵頭部と膵体部のみ測定された症例が含まれるため、膵頭部優位に生じた脂肪沈着が結果に影響しているのではないかと指摘されたため、3 ヶ所の平均値ではなく、膵頭部の測定値のみで評価することとした。」との明確な回答がなされた。膵脂肪沈着は IPMN 併存膵癌の発症機序のみならず、通常型浸潤性膵管癌（PDAC）の発生にも関与するのではという質問には「今回の検討では、膵実質の PDFF は正常膵群と IPMN 群の間には有意な差は見られなかった。そのため、IPMN 併存膵癌においても、通常型の膵管癌と同様の機序で発癌している可能性が考えられる。膵脂肪沈着は IPMN 特有に起こす機序があるのか、それとも IPMN を併存しない PDAC で生じる機序と同様であるのかについては不明であり、今後の検討課題の一つである」との回答がなされた。

Impact Factor が比較的高い Journal での掲載論文であり、これまで不明であった“IPMN 膵癌発症と膵脂肪化との関連性”について MRI-PDFF を用いた検討は新規性が高く、分枝型 IPMN をフォローする上で有用な指標になりうると判断された。