

【49】

氏 名	やま べ あか ね 山 部 茜 子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第814号
学位授与の日付	令和3年2月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Validity of endoscopic ultrasound findings of chronic pancreatitis : evaluation from the viewpoint of disease risk factors （慢性膵炎の超音波内視鏡所見の妥当性：疾患の危険因子の観点からの評価）
論文審査委員	（主査）教授 玉 野 正 也 （副査）教授 石 田 和 之 教授 竹 川 英 宏

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

慢性膵炎（Chronic pancreatitis：CP）診断において、超音波内視鏡（EUS）は重要な画像診断ツールでありいくつかの診断基準が提唱されている。そのうち、Rosemont分類（RC分類）はEUSで観察される各所見に重み付けをして診断精度を高めたものであり、世界中で広く用いられている。RC分類では、11個のEUS所見（1：影を伴う点状高エコー、2：蜂巣状分葉エコー、3：不連続な分葉エコー、4：影を伴わない点状高エコー、5：嚢胞、6：索状高エコー、7：主膵管内の石灰化・結石、8：不整主膵管、9：分枝膵管拡張、10：主膵管拡張、11：主膵管辺縁高エコー）をMajor所見とMinor所見に分類し、それらを使用してCPをconsistent, suggestive, indeterminateの3つに診断する。しかし、RC分類は専門家のコンセンサスで作成されたものであり、明確な根拠に乏しいことが問題点とされている。また、EUS所見と組織学的所見を1対1で比較することは困難であるため、各EUS所見の組織学的解釈は不明確な部分も多い。これまでにCP診断に用いられるEUS所見の客観性に関しては、様々な検討がなされてきた。一方、慢性膵炎の発症・進展にはさまざまなリスク因子があるが、これまでにEUS所見とリスク因子に関する検討はなされていない。RC分類に用いられているEUS所見がCPの進展に関連している場合、それらはCPのリスク因子に関連している必要がある。

【目 的】

本研究の目的は、RC分類に用いられている各EUS所見、およびRC分類を用いたCP診断の妥当性

を危険因子の観点から検証することとした。

【対象と方法】

本研究は後方視的観察研究（症例対照研究）である。福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て指針に従って行った。なお、インフォームド・コンセントを必ずしも要しない研究に該当するため、研究の実施についてホームページに情報を公開した。

2012年1月から2014年8月に福島県立医科大学会津医療センター附属病院で膵胆道疾患の評価のためにEUSを受けた344人を対象とした。CPのリスク因子は過去の文献を参考に、10年以上にわたる現在または以前のアルコール摂取（エタノール[ETOH]換算量：<20 g/日、20~40 g/日、40-60 g/日、60-80 g/日、> 80 g/日）、喫煙（Brinkman Index [BI] > 400）、少なくとも1回の急性膵炎の既往、および年齢の4つとした。

RC分類におけるCPの4段階の評価「“consistent with CP”、“suggestive of CP”、“indeterminate for CP”、“normal”」と4つのCPリスク因子の関連性を解析するために、飲酒量、喫煙、及び急性膵炎の既往に対してはカイ二乗検定、年齢に対してはt-検定を単変量解析として用い、多変量解析としては順序ロジスティック回帰モデルを用いた。また、前述した個々のEUS所見（11項目）と4つのCPリスク因子との関連性を解析するために、飲酒量、喫煙、急性膵炎の既往にはカイ二乗検定を、年齢にはt-検定を単変量解析として用い、2項ロジスティック回帰モデルを多変量解析として用いた。有意差検定は両側検定における有意水準を $\alpha=0.05$ とし、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。SPSS Statistics Ver.23（IBM Corporation, Armonk, NY, USA）を統計解析に使用した。

【結 果】

RC分類の全11項目のEUS所見のうち、「嚢胞」を除く10項目は、アルコール摂取、喫煙、急性膵炎の既往の1つまたは2つと有意な相関を示した。単変量解析と多変量解析の結果は、年齢以外の3つの要因（アルコール摂取、喫煙、急性膵炎の既往）がRCと正の相関関係にあることを示した。さらに、各分類された重症度はエタノール摂取量と相関した。

【考 察】

RC分類における「嚢胞」以外のEUS所見全てが、CPリスク因子であるアルコール摂取量（ETOH換算量）、喫煙、急性膵炎の既往との相関を示したことから、RC分類で取り上げられているほとんどのEUS所見をCPの診断に用いることは適切であると考えられた。一方、今回CPリスク因子と相関のみられなかった「嚢胞」は年齢とのみに関連していた。加齢による膵臓の変化は病理学的に実証されており、過去の報告では年齢依存性に主膵管拡張と嚢胞の発生率が増加することが示されている。これらの報告は、加齢に伴う変化をEUSによるCP所見として認識してしまうことを示唆している。すなわち、本研究の結果からも、「嚢胞」は、慢性膵炎を診断するためのEUS基準から除外するべきと考える。

RC分類に基づく慢性膵炎の重症度と3つのCPリスク因子には相関がみられた。過去の報告でも、飲酒量の増加や喫煙量の増加に伴ってCPのEUS所見が増加することが示されており、また、急性膵炎の既往がCPの重要なリスク因子であることも報告されている。我々の検討でも同様の結果であ

り、RC分類の妥当性が示されたと考える。

【結 論】

本研究は、CPのリスク因子の観点から、EUSによるCP診断基準であるRC分類、そしてそこで用いられている各EUS所見の妥当性を明らかにした。ただし、RCに含まれるEUS所見が加齢による影響をどの程度受けているのか、正常な解剖学的変異なのか、または無症候性線維症に起因するかどうかは不明である。CP診断におけるEUS診断基準の精度向上のために、今後さらなる検討が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

超音波内視鏡（EUS）を用いた慢性膵炎診断基準であるRosemont分類（RC分類）は、EUSで観察される各所見に重み付けをして診断精度を高めたものである。しかし、RC分類は専門家のコンセンサスで作成されたものであり、明確な根拠に乏しいことが問題点とされている。RC分類に用いられているEUS所見が慢性膵炎の進展に関連している場合、それらは慢性膵炎のリスク因子に関連している必要があり、申請論文では、過去の論文にて慢性膵炎のリスク因子とされるアルコール、喫煙、急性膵炎の既往、年齢を用いてRCと各EUS所見の妥当性を検証した。結果、1）嚢胞を除くすべてのEUS所見は、アルコール摂取、喫煙、急性膵炎の既往の1つまたは2つと有意な相関を示した。2）単変量解析と多変量解析の結果は、年齢以外の3つの要因がRCと正の相関関係にあることを示した。3）RC分類による重症度はエタノール摂取量と相関した。これらの結果から、EUSによる慢性膵炎診断基準であるRC分類、そしてそこで用いられている各EUS所見の妥当性を明らかにした。

【研究方法の妥当性】

申請論文は慢性膵炎の診断基準であるRC分類を後方視的に検討したものである。検査記録が不十分であったり不明瞭であったりする部分に関しては、経験豊富な2人のEUS施行者が検査のデータを見返して所見を再検討し、2人の評価者間の所見の一致率を κ 値として算出している。慢性膵炎のリスク因子は過去の文献を参考にして、アルコール摂取、喫煙、急性膵炎の既往、年齢としている。解析方法としては、適切な統計方法を用いており、本研究は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

RC分類は慢性膵炎の診断基準として幅広く行われているが、専門家のコンセンサスで作成されたものであり、明確な根拠に乏しいことが問題点とされている。申請論文では、豊富な症例を用いて適切な方法の下、詳細な解析からRC分類の妥当性を明らかにしている。現在までに慢性膵炎の危険因子からRC分類の妥当性を検討した報告はなく、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて、RC分類の妥当性を明らかにしている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、過去の文献から慢性膵炎の進展に最も関連性のあると考えられるアルコール摂取、喫煙、急性膵炎の既往、年齢を用いてRC分類の妥当性を客観的に評価しており、RC分類の妥当性を明らかにするとともに、診断項目の1つである「嚢胞」の除外の可能性を示した。これは、慢性膵炎診断のみならず、組織との対比が困難である良性疾患の研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器学や膵臓学、EUSの理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、必要な数理モデルを立案して解析を行い、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Digestion

(102 (2) : 289-297, 2021)