

氏名	まるお とおる 丸尾 達		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1813 号		
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	膵管癌における超音波内視鏡関連検査は効率的な精検方法である		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	長谷川 傑
	（副 査） 福岡大学	教授	竹下 盛重
	福岡大学	准教授	東原 秀行

内 容 の 要 旨

【目的】

膵疾患の診断において、超音波検査の有用性は広く認識されている。体外式超音波検査（以下 US）は、その非侵襲性により、膵疾患の診断の最初のステップと位置づけられているが、膵臓の観察は、消化管（胃、十二指腸や大腸）ガスエコーのため、十分に抽出できない部位が存在する。超音波内視鏡検査（以下 EUS）は、これらの影響を受けることなく、膵臓全体を詳細に観察することができる。近年の超音波技術の進歩は目覚ましく、特に EUS は、電子スキャン方式に移行し、臨床現場に広く普及している。そして、造影ハーモニクイメージ法などの体外式超音波検査で使用されている技術が応用され、造影超音波内視鏡検査（以下 CE-EUS）も膵疾患の診断能の向上に寄与している。CE-EUS は第二世代超音波造影剤であるペルフルブタンを使用し、膵疾患の造影パターンを評価するとともに、time-intensity curve (TIC) による定量解析を行うことで、良好な成績を得ている。

今回、我々は膵管癌の効率的な精検方法において、EUS と CE-EUS が有用か否かを明らかにすることを検討した。

【対象と方法】

2008 年 7 月から 2015 年 12 月までに当院で病理学的に診断した、膵管癌 183 例（stage I : 1 例, II : 6 例, III : 45 例, IVa : 58 例, IVb : 73 例）を対象とし、それ以外の膵充実性腫瘍【膵神経内分泌腫瘍 (P-NET) 10 例, Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) 3 例, 腫瘍形成性膵炎 15 例】28 例を対照とした。膵管癌は、男性 98 例、女性 85 例で、平均年齢は 71±10 歳（44 から 98 歳）であった。

US と EUS では腹部超音波健診判定マニュアルの膵充実性病変のカテゴリー分類を使用し、明らかな悪性所見を認める（カテゴリー5：主膵管・肝外胆管・膵周囲血管のいずれかの途絶を伴う）を、MD-CT では膵腫瘍の漸増性濃染を膵管癌とした。

CE-EUS は、ペルフルブタン（ソナゾイド®，第一三共株式会社）16 μ l を注射用水 2ml で懸濁し、0.015ml / kg で急速静注し、約 2 分間観察した。なお、本邦におけるペルフルブタンの保険適応は、体外式超音波検査による肝腫瘍性疾患に限定されているため、当院の倫理委員会の承認の上インフォームド・コンセントを得て行っている。造影効果の定量解析は、検査終了後に超音波観測装置のハードディスクに保存されたデジタルデータを用いて、病変部に region of interest (ROI) を設定し、time intensity curve (TIC) を作成した。TIC を作成することにより、病変部の echo-intensity が経時的に数値化され、定量的解析が可能となる。造影剤投与後、60 秒以内のエコー輝度の最高値を I peak、最低値を I minimum として、60 秒以内の Echo-intensity の減少率（(I peak - I minimum) \times 100 / I peak）を検討した。

【結果】

1. US, MD-CT, EUS の膵腫瘍描出率

US における膵管癌とそれ以外の膵充実性腫瘍の描出率は、170 例(93%)と 27 例(96%)、MD-CT における描出率は、179 例(98%)と 25 例(89%)、EUS における描出率は、120 例(100%)と 28 例(100%)であった。EUS は US や MD-CT より膵管癌の描出率が高かった（ $P=0.049$, $P=0.035$ ）。

2-①. US による膵管癌とそれ以外の充実性膵腫瘍の判別分析

カテゴリー5 の所見の頻度は、膵管癌 170 例中 154 例（91%）で、それ以外の膵充実性腫瘍は 27 例中 6 例（22%）であった。感度は 91%、特異度は 78%、正診率は 89%であった（ $P<0.001$ ）。

2-②. EUS による膵管癌とそれ以外の充実性膵腫瘍の判別分析

カテゴリー5 の所見の頻度は、膵管癌 120 例中 117 例（93%）で、それ以外の膵充実性腫瘍 20 例中 1 例（5%）であった。感度は 98%、特異度は 95%、正診率は 98%であった（ $P<0.001$ ）。

2-③. MD-CT による膵管癌とそれ以外の充実性膵腫瘍の判別分析

漸増性に濃染される充実性膵腫瘍の頻度は、膵管癌 179 例中 167 例（98%）で、それ以外の膵充実性腫瘍 28 例中 11 例（39%）であった。感度は 93%、特異度は 61%、正診率は 89%であった（ $P<0.001$ ）。

2-④. CE-EUS による Echo-intensity 減少率が 36%以上を膵管癌とした判別分析

Echo-intensity 減少率が 36%以上の頻度は、膵管癌 25 例中 23 例（92%）で、それ以外の膵充実性腫瘍 16 例中 3 例（19%）であった。感度は 92%、特異度は 81%、正診率は 88%であった（ $P<0.001$ ）。

EUS と CE-EUS を組み合わせることで、正診率は 99%であった。

3. 各種検査における径 20mm 以下の充実性膵腫瘍 (TS-1) の正診率

US, EUS, MD-CT, CE-EUS で TS-1 における正診率は、それぞれ、87%、95%、84%、85%

であった。EUS と CE-EUS を組み合わせることで、正診率は 96%であった。

【結論】

膵管癌の効率的な精検法として、USに引き続き、EUS 関連検査を行うことは有用であった。

審査の結果の要旨

本論文は、膵管癌の診断において、EUS と CE-EUS が効率の良い精検法であるかを自験例から調査した臨床研究である。近年の超音波技術の進歩は目覚ましく、特に EUS は、電子スキャン方式に移行し、臨床現場に広く普及している。本研究は径 20mm 以下の比較的小さい膵腫瘍でも EUS では描出率 100%であり、EUS と CE-EUS を組み合わせることにより、膵管癌の正診率が 99%であった。膵管癌は一般的に予後が悪いとされている。膵管癌の早期発見が今後の課題であり、重要な論文と考える。

1. 斬新さ

膵管癌の画像評価に関しては過去にも様々な報告があるが、健診で一般的に行われる US に引き続き行われる検査として、効率的な検査法を述べる報告はこれまでになかった。本研究では、US、EUS 関連検査、MD-CT の充実性膵腫瘍の描出率と正診率に加えて、発見が比較的難しい径 2cm 以下の充実性膵腫瘍に対する各種検査の描出率と正診率も検討した上で、効率的な検査法を述べているため、斬新な内容である。

2. 重要性

膵管癌は年々、罹患患者が増加しているが、早期発見が難しく、予後が悪い。本研究では、EUS 関連検査において、充実性膵腫瘍に対して、非常に優れた描出率と正診率を示しており、膵管癌の診療において、臨床的重要性は極めて高いと考える。

3. 研究方法の正確性

本研究は、単一施設での後ろ向き研究であるが、2008 年 7 月から 2015 年 12 月までに福岡大学筑紫病院で病理組織学的に診断した膵管癌 183 例を対象とした検討であり、十分に蓄積された臨床データを用いている。画像評価は、超音波所見をカテゴリー分類することで検査の標準化及び、精度管理が適切に行われることを目的として作成された腹部超音波検診マニュアルを使用しており、正確性は高い。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果が明確かつ詳細に表現されており、図表も整理されていた。また、発表においても多数のスライドで丁寧に解説されていた。

5. 主な質疑応答

Q: CE-EUS で膵管癌は他の膵腫瘍よりも Echo intensity 減少率が高く造影剤が速く抜けるということだが、MD-CT では漸増性濃染となり、乖離しているのはなぜなのか？

A: CE-EUS では造影剤を入れた直後から約 1 分間、造影剤の腫瘍への流入と流出を観察しているが、MD-CT の dynamic study では早期相が造影剤注入から約 20~30 秒前後、静脈相が約 3 分後であり、観察している時間帯が異なっている。

→その後の検討にて、それに加えて CE-EUS は MD-CT よりコントラスト分解能が高いため、膵管癌のより微細な血管を描出でき、早期相でエコー輝度が上昇するが、ペルフルブタンは血管外に漏出しないため後期相ではエコー輝度が低下する。一方、MD-CT では早期相で微細な血管は描出できず、低吸収域として描出されるが、後期相では造影剤が血管外に漏出するため、腫瘍全体が漸増性濃染されると思われる。

Q: time intensity curve を作成する際の ROI の設定はどこに設定しているのか？

A: ROI の設定する部位により、time intensity curve が異なってくるが、膵腫瘍内で肉眼的に造影剤の流入が多い位置に ROI を設定するように心がけている。

Q: US, EUS, MD-CT を全て行っている症例が多いが、検査を行う順番は？

A: 非侵襲的な US を必ず最初に行う。MD-CT と EUS は症例により異なるが、2 番目に行っている検査は MD-CT が多い。

Q: 過去の報告と比較しても体外式超音波検査での膵腫瘍の描出率が驚くほど高いが、理由があるのか？

A: 当院は他院より紹介される立場にあり、最初から膵腫瘍があることが分かって検査をしていることもあるが、基本的に医師が体外式超音波検査を行っており、膵管癌の病態を理解しているため、間接所見である膵管拡張や胆管拡張などがあると、膵腫瘍が存在するのではないかと疑って検査を行っていることが、膵腫瘍の描出率が高いことに一番寄与していると考えられる。

Q: 膵腫瘍の描出率が MD-CT よりも EUS の方が高いが、膵腫瘍の精査で MD-CT の位置づけはどう考えるか？

A: 膵腫瘍に関して、既存の論文では、MD-CT よりも EUS の方が描出率が優れているという報告ばかりであるが、EUS では判断できない膵管癌の血管、他臓器への浸潤や遠隔転移などの評価は MD-CT の方が優れている。そのため、MD-CT は膵腫瘍の精査において今後も必要な検査である。

Q: 今回の研究では MRI の検討はされていないが、どのように考えているか？

A: 膵管癌において、腫瘍を形成していない上皮内癌では MD-CT, EUS では描出が困難であるため、膵管の変化で判断する必要がある。ERCP でも膵管の変化を観察することはできるが、非常に侵襲が大きい検査であるため、侵襲の少ない MRCP が必要になると考えている。

Q: 全例で EUS を行うのは難しいため、ある程度ターゲットを絞って行う必要があると

思うが、どのような症例で EUS まで行うのがよいか？

A：膵癌のリスク因子は、遺伝性膵癌，慢性膵炎，糖尿病，膵管内乳頭粘液性腫瘍，喫煙などがあるが，それらの因子を複数持っている人や，糖尿病が急激に悪化している人などは EUS まで行うことが好ましいと考えている。

以上の質疑を中心に活発な討議が行われ，申請者は適切に回答した。

以上の審査の結果，本論文は，膵管癌における超音波内視鏡関連検査は効率的な精検法であり，今後の膵管癌診療において重要な論文であり，内容の斬新さ，重要性，研究方法の正確性，表現の明確さ，質疑応答の結果を踏まえ，審査員の討議の結果，学位論文に値すると評価された。