

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

福岡大学筑紫病院消化器内科

〒818-8502 筑紫野市俗明院 1-1-1

丸尾 達 ， 植木敏晴 ， 畑山勝子， 永山林太郎， 野間栄次郎， 光安智子

## 要旨

2016年に腹部超音波検診判定マニュアル(判定マニュアル)によるカテゴリー分類が発表された。そこで、超音波内視鏡検査(EUS)と造影超音波内視鏡検査(CE-EUS)が膵管癌の効率的な精検方法であるか検討した。2008年7月から2015年12月までに当院で診断した膵管癌183例を対象とし、それ以外の膵充実性腫瘍28例を対照とした。判定マニュアルをEUSに適応すると、感度・特異度・正診率は、USとEUSで、それぞれ、91%と98%、78%と95%、89%と98%であった。カテゴリー5は膵管癌の診断においてUSで有用であったが、EUSはUSより診断能が優れていた。ペルフルブタンを用いたCE-EUSの検討では、膵管癌はそれ以外の膵充実性腫瘍に比し、有意に造影ピーク後の造影効果が減少していた。USに引き続きEUS、必要に応じてCE-EUSを行うことが膵管癌の効率的な精査法として有用であった。

キーワード：膵管癌，超音波内視鏡，造影超音波内視鏡

## I. はじめに

2011年に日本消化器がん検診学会が作成した腹部超音波がん検診基準<sup>1)</sup>を基に、日本消化器がん検診学会、日本人間ドック学会、日本超音波医学会が2016年に腹部超音波検診判定マニュアル<sup>1,2,3)</sup>を発表した。本マニュアルは超音波所見をカテゴリー分類することにより、検査の標準化および精度管理が適切に行われ、腹部超音波検診の診断精度が全般的に向上すること、さらに将来的には、がん検診としての有効性評価に結びつくことが期待されている。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）の影響のため、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、造影ハーモニッ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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。

そこで、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目的に検討を行った。なお、今回の検討は、スクリーニングUSではなく、病理学的に膵管癌と診断される前に精密検査としてUSを用いたので、カテゴリー5を基準としてUS, MD-CT, EUSの診断能を比較検討した。

## II. 対象と方法

2008年7月から2015年12月までに膵腫瘍、膵管拡張、閉塞性黄疸などの精査目的で当院に紹介された症例のうち、最終的に病理学的に診断された連続する膵管癌183例（stage I：1例，II：6例，III：45例，IVa：58例，IVb：73例）（TS1：23例，TS2：104例，TS3：48例，TS4：8例）<sup>5)</sup>と，他の膵充実性腫瘍〔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例を対象とした。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で腹部超音波検診判定マニュアルの膵充実性病変のカテゴリ分類を使用し，明らかな悪性所見を認める（カテゴリ5：主膵管・肝外胆管・膵周囲血管のいずれかの途絶を伴う）を膵管癌とした（図1）。

USはAplio XV，Aplio 500，Aplio XG，Xario（東芝メディカルシステム株式会社），CTはSOMATOM Definition AS+，SOMATOM Sensation 64（シーメンスヘルスケア株式会社）を用いて膵臓のdynamic studyを行った。撮像条件はヨード量630mgI/kgのイオメプロールを1.8ml/kgでボーラストラッキング法にて行い，造影剤投与後に動脈相（6，9秒の2相），門脈相（15秒），静脈相（110秒）で撮影した。EUSは，コンベックス型EUS（UCT-260，オリンパス株式会社），超音波内視鏡観測装置は，EU-ME2 PREMIER PLUS（オリンパス株式会社）である。CE-EUSは，ペルフルブタン（ソナゾイド<sup>®</sup>，第一三共株式会社）16 $\mu$ 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、60 秒以内の Echo-intensity の減少率  $((I_{\text{peak}} - I_{\text{minimum}}) \times 100 / I_{\text{peak}})$  を検討した<sup>6,7)</sup>。統計解析には、IBM SPSS (version 21) を用いた。

### III. 結果

#### 1. US, MD-CT, EUS の腫瘍描出率

US, MD-CT, EUS の膵管癌とそれ以外の膵充実性腫瘍の描出率は、それぞれ、170 例(93%)と 27 例(96%)、179 例(98%)と 25 例(89%)、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 : 表 1)。

#### 2. 腹部超音波検診判定マニュアルによる膵充実性病変の判別分析

##### ①US.

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%) (P-NET : 9 例中 2 例, SPN : 3 例中 0 例, 腫瘍形成性膵炎 : 15 例中 4 例) 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)。

US で描出できた 2cm 以下の膵充実性病変 (TS1) によるカテゴリー5 の頻度は、膵管癌 21 例中 18 例 (86%) で、それ以外の膵充実性腫瘍は 6 例中 2 例 (33%) (P-NET : 2 例中 1 例, SPN : 1 例中 0 例, 腫瘍形成性膵炎 : 3 例中 1 例) であった。感度は 86%, 特異度は 66%, 正診率は 81% であった (P=0.001)。

##### ②EUS.

カテゴリー5の所見の頻度は、膵管癌 120 例中 117 例（98%）で、それ以外の膵充実性腫瘍 20 例中 1 例（5%）（P-NET：7 例中 0 例，SPN：1 例中 0 例，腫瘍形成性膵炎：12 例中 1 例）であった。感度は 98%，特異度は 95%，正診率は 98%であった（ $P < 0.001$ ）。

EUS で描出できた 2cm 以下の膵充実性病変（TS1）によるカテゴリー5の頻度は、膵管癌 19 例中 17 例（89%）で、それ以外の膵充実性腫瘍は 6 例中 1 例（17%）（P-NET：2 例中 0 例，SPN：1 例中 0 例，腫瘍形成性膵炎：3 例中 1 例）であった。感度は 89%，特異度は 83%，正診率は 88%であった（ $P = 0.0005$ ）。

### ③CE-EUS.

ROC 曲線を用いた膵管癌とそれ以外の膵充実性腫瘍を判別するために最も適した cut off 値は 36%であった。echo-intensity の減少率が 36%以上の症例は膵管癌 25 例中 23 例（92%）で、それ以外の膵充実性腫瘍は 16 例中 3 例（19%）（P-NET：5 例中 0 例，SPN：1 例中 0 例，腫瘍形成性膵炎：10 例中 3 例）であった。感度は 92%，特異度は 81%，正診率は 88%であった。

また，EUS において，カテゴリー5であった腫瘍形成性膵炎 1 例は CE-EUS では，echo-intensity の減少率が 36%未満であった。

### 3. MD-CT による膵充実性病変の判別分析

遅延性濃染する膵充実性腫瘍を膵管癌とすると，膵管癌は 179 例中 167 例（93%）で，それ以外の膵充実性腫瘍 28 例中 11 例（39%）（P-NET：10 例中 3 例，SPN：3 例中 0 例，腫瘍形成性膵炎：15 例中 7 例）であった。感度は 93%，特異度は 61%，正診率は 89%であった（ $P < 0.001$ ）。

MD-CT で描出できた 2cm 以下の膵充実性病変（TS1）のうち，遅延性濃染する膵充実性腫瘍を膵管癌とすると，膵管癌は 19 例中 16 例（84%）

で、それ以外の膵充実性腫瘍は 6 例中 2 例 (33%) (P-NET: 2 例中 0 例, SPN: 1 例中 0 例, 腫瘍形成性膵炎: 3 例中 2 例) であった。感度は 84%, 特異度は 67%, 正診率は 80% であった (P=0.016)。

#### IV. 考察

一般に US では、全ての症例において膵臓全体を描出できるわけではない。今回の検討では、US での膵管癌の描出率は 93% であったが、岡庭らは径 4cm 以下の膵管癌の腫瘍像の描出率は 86.4% であったと報告している<sup>8)</sup>。一方、CT では膵臓全体の描出が可能である。近年、MD-CT の登場により、薄いスライス厚での dynamic study が短時間で多相性に撮像でき、それらの volume data から三次元画像の処理により multiplanar reformation 画像の構築も可能となり、MD-CT での膵管癌の腫瘍の描出率は 92.3% と飛躍的に向上している<sup>9)</sup>。今回の検討でも腫瘍の描出率は 98% であったが、径 2cm 以下の膵管癌 (TS1) では、描出困難な症例も存在する。EUS は空間・組織分解能が高いため、他の画像検査と比較し、膵腫瘍の描出能が最も優れている<sup>9~11)</sup>。当院でも、EUS での膵腫瘍の描出率は膵管癌と、それ以外の膵充実性腫瘍の描出率はいずれも 100% であった。EUS は径 2cm 以下の膵管癌 (TS1) の描出率は、MD-CT より優れている。

腹部超音波検診判定マニュアル (判定マニュアル) の膵充実性病変のカテゴリー 5 (主膵管・肝外胆管・膵周囲血管のいずれかの途絶を伴う) は US における判定マニュアルであるが、EUS にも適応すると、感度・特異度・正診率は、US と EUS で、それぞれ、91% と 98%, 78% と 95%, 89% と 98% であった。また、TS1 の膵管癌においても、US と EUS の感度・特異度・正診率は、それぞれ、86%, 66%, 81% と 89%, 83%, 88% であり、カテゴリー 5 は TS1 の膵管癌の診断においても US で有用であっ

たが、EUSはUSより診断能が優れていた。EUSはUSに比し、空間・組織分解能が高く、詳細な観察が可能であること、腫瘍の尾側膵管の描出率が高いことでカテゴリ5の感度と特異度が高くなったと考えられる。

しかし、今回の検討のlimitationとして、対象群にstageの進行した例が多く含まれているため判定マニュアルのカテゴリ5の基準が非常に有効であったと考えられる。

TICを用いたCE-EUSの検討では、膵管癌はそれ以外の膵充実性腫瘍に比し、有意に造影ピーク後のecho-intensityが減少していた。TICの上昇部分は動脈成分を、減少部分は静脈成分を反映しているため、造影ピーク後のecho-intensityは静脈成分量に依存している<sup>6)</sup>。膵管癌と比し、膵炎では静脈成分が豊富であることで、超音波造影剤が腫瘍外に排出されにくいため、腫瘍形成性膵炎は膵管癌よりもecho-intensityの減少率が低いと考えられ、膵管癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別診断に有用であろう。今回の検討では、EUSにおいて判定マニュアルのカテゴリ5であった腫瘍形成性膵炎は、造影ピーク後のecho-intensityの減少率が36%未満であり、CE-EUSを追加することで、膵管癌との鑑別に有用であった。

膵癌診療ガイドライン2016年版では、膵癌が疑われる場合は、USに引き続き造影CT、MRIやEUSを行うことが推奨されているが、EUSよりも造影CT、MRIが望ましく、EUSは習熟した施設で行うことが望ましいと記載されている<sup>12)</sup>。

今回の検討は、1施設での後ろ向き検討の結果であり、CE-EUSの判別はROC解析を用いて、最も効率の良いecho-intensityを導いているのに対して、MD-CTの判別は遷延性濃染する膵充実性腫瘍とした場合の1項目のみで判定していること、超音波造影剤（ペルフルブタン）は、膵疾患に対しては保険適応ではなく、CE-EUSは限られた施設で行われている



ことは、本研究の limitation である。さらに、EUS や CE-EUS の精度は、施行医や施設に影響を受ける可能性があり、卵アレルギーでは CE-EUS の造影剤であるペルフルブタンが使用できないが、TIC を用いた CE-EUS は、放射線被曝がなく、特に膵臓の小腫瘍において、非侵襲的に客観的に膵管癌とその他の膵充実性腫瘍を鑑別することができるため、CE-EUS が行うことができれば、より良いであろう。

## V. 結語

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。

## 文 献

- 1) 日本消化器がん検診学会 超音波部会委員会 超音波検診基準作成のワーキンググループ：腹部超音波がん検診 基準. 日消がん検診誌：2011 ; 49 : 667-85.
- 2) 田中幸子, 岡庭信司, 熊田 卓, 他. 腹部超音波がん検診基準の概要 : カテゴリー判定を中心に. 超音波医学 : 2013 ; 40 : 549-65.
- 3) 田中幸子, 岡庭信司, 熊田 卓, 他. 腹部超音波検診判定マニュアル. 日本消化器がん検診学会雑誌 (1880-7666) 52 巻 4 号 : 2014 ; 471-493 .
- 4) 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 川嶋啓揮, 他. 膵疾患の画像診断における最近のトピックスー膵臓疾患の超音波内視鏡診断. 膵臓 : 2007 ; 22 : 95-109 .
- 5) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約. 第 7 版. 東京 : 金原出版, 2016 .

- 6) Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, et al. Contrast enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. World J Gastroenterol : 2006 ; 12 : 246-50.
- 7) Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in digestive diseases. J Gastroenterol : 2012 ; 47 : 1063-72.
- 8) 岡庭信司, 萩原 毅, 佐々木宏子, 他. 腹部超音波検診における膵腫瘍発見向上の戦略. 日消集検誌 : 1998 ; 36 卷 1 号 : 65-70.
- 9) 金子真紀, 真口宏介, 高橋邦幸, 他. MDCT, DWI, EUS による小膵癌の診断. 膵臓 : 2011 ; 26 : 37-42.
- 10) 真口宏介, 小山内学, 高橋邦幸, 他. 胆・膵疾患の Endoscopic Ultrasonography—手技と診断—. J Med Ultrasonics : 2006 ; 33 : 553-63 .
- 11) 山雄健次, 水野伸匡, 澤木 明, 他. 膵癌のリスクファクターと早期診断法. 日消誌 : 2008 ; 105 : 8-16.
- 12) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン. 2016 年版. 東京 : 金原出版, 2016.

公開に関わる追記事項

論文掲載について

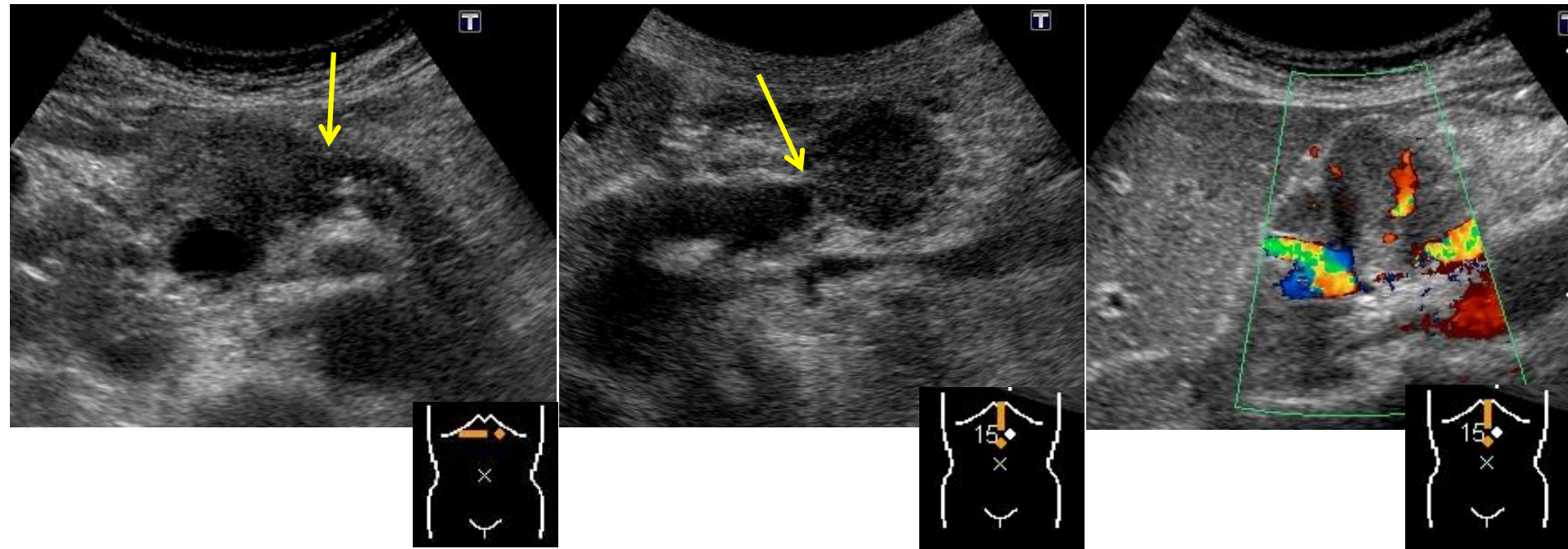
日本消化器がん検診学会雑誌 56 巻 3 号 Page312-319 (2018. 05)

J-stage URL:

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsgcs/56/3/56\\_312/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsgcs/56/3/56_312/_article/-char/ja/)

本論文の著作権は日本消化器がん検診学会に帰属する

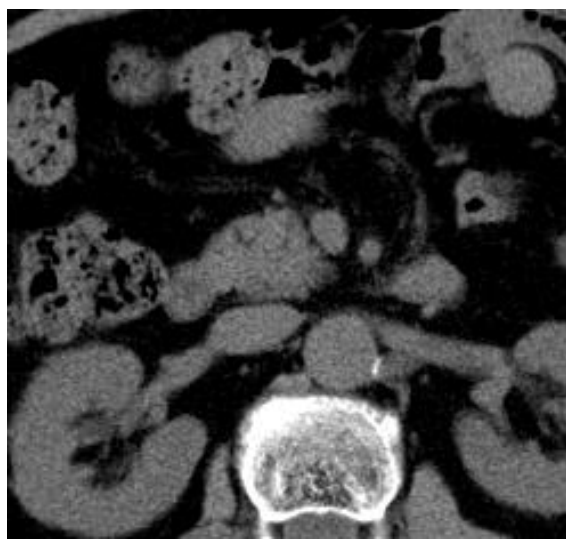
図1: 腹部超音波健診判定マニュアルにおける  
充実性膵腫瘍のカテゴリー5のUS像



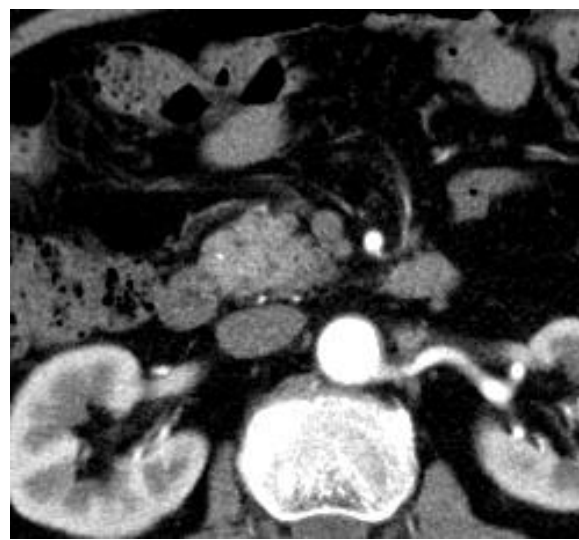
主膵管の途絶

肝外胆管の途絶

周囲脈管の途絶



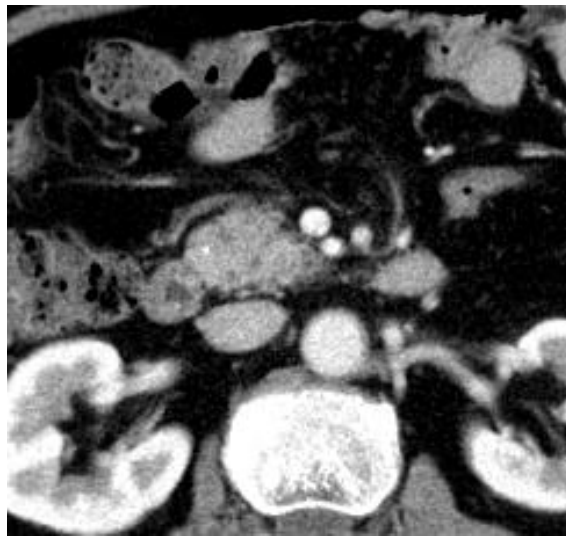
造影前



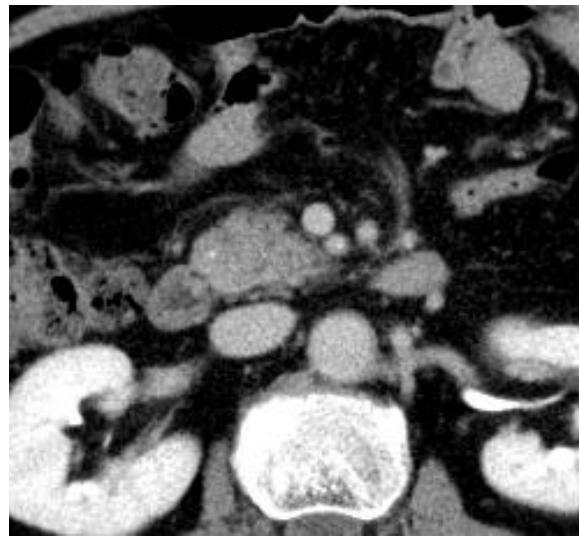
動脈相



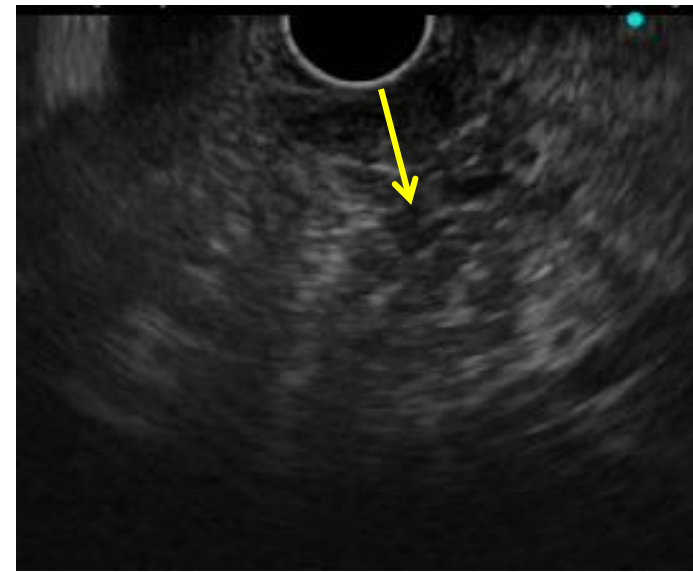
US



門脈相



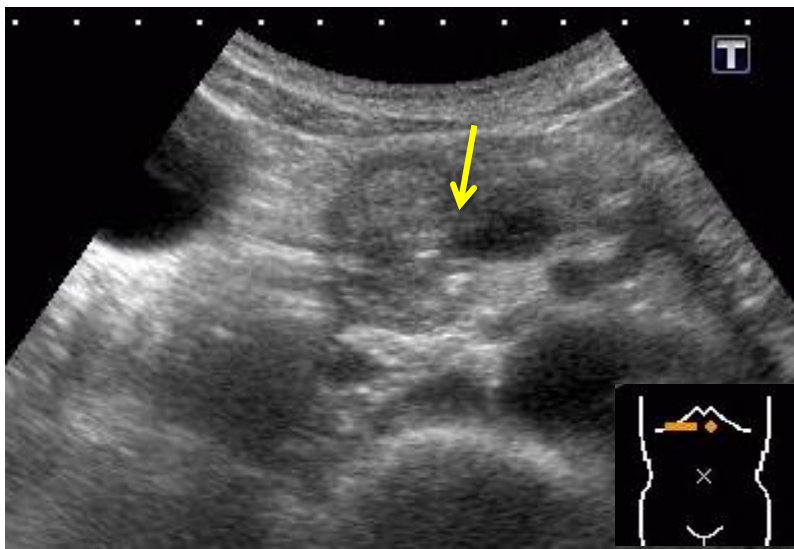
平衡相



EUS

造影CT (Dynamic study)

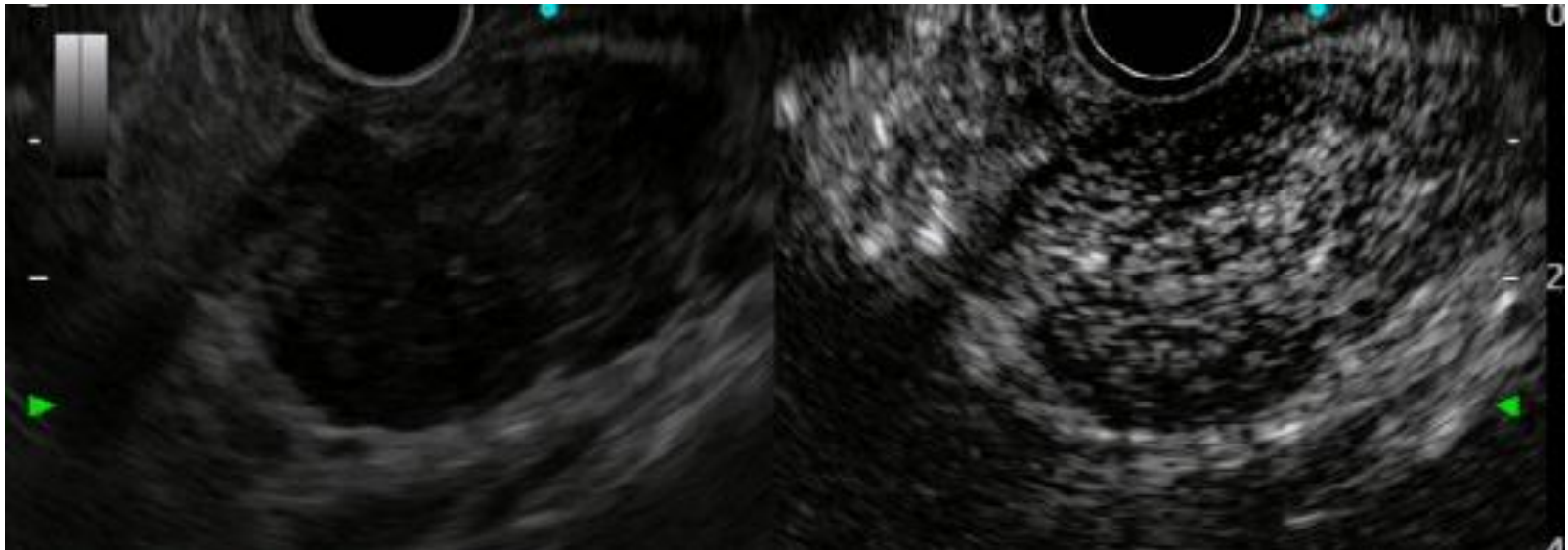
図2: 腹部USと造影CTでは描出できなかったが, EUSで膵頭部に低エコー腫瘍を描出できた.



US(主膵管の途絶)



EUS(主膵管の途絶)



CE-EUS (echo-intensityの減少率72%)

図3: US, EUSでは膵管の途絶(カテゴリー5)があったが,CE-EUSでecho-intensityの減少率が36%未満であり,CE-EUSが膵管癌との鑑別に有用であった腫瘍形成性膵炎症例

表1: 各種検査における充実性膵腫瘤の描出率

	膵管癌	P-NET	SPN	腫瘤形成性膵炎
US	170/183(93%)	9/10(90%)	3/3(100%)	15/15(100%)
MD-CT	179/183(98%)	8/10(80%)	3/3(100%)	14/15(93%)
EUS	120/120(100%)	7/7(100%)	3/3(100%)	15/15(100%)

\*\*

\*

\*: P=0.049

\*\* : P=0.035

**表2: 各種検査における充実性膵腫瘍の  
感度・特異度・正診率のまとめ**

	<b>感度</b>	<b>特異度</b>	<b>正診率</b>
<b>US</b>	<b>91%</b>	<b>78%</b>	<b>89%</b>
<b>EUS</b>	<b>98%</b>	<b>95%</b>	<b>98%</b>
<b>MD-CT</b>	<b>93%</b>	<b>61%</b>	<b>89%</b>



**表3: 各種検査における2cm以下の充実性  
膵腫瘍の感度・特異度・正診率のまとめ**

	<b>感度</b>	<b>特異度</b>	<b>正診率</b>
<b>US</b>	<b>86%</b>	<b>66%</b>	<b>81%</b>
<b>EUS</b>	<b>89%</b>	<b>83%</b>	<b>88%</b>
<b>MD-CT</b>	<b>84%</b>	<b>67%</b>	<b>80%</b>