

## 主論文の要旨

### **Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens)**

〔 EUS-elastography による膵線維化診断での定量的評価  
（手術標本との対比） 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 消化器内科学分野

（指導：後藤 秀実 教授）

伊藤 裕也

## 【緒言】

慢性膵炎は膵実質内に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化を生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下から生命予後の短縮を来す疾患である。慢性膵炎の予後改善には早期診断が重要であり、膵線維化の存在を鋭敏に検出できる診断技術が必要と考えられる。超音波内視鏡検査(EUS)は膵実質および膵管の形態を高精度に評価可能であり、膵の線維化診断に有用な画像診断技術の一つとして期待されている。一方、最近の超音波診断技術の進歩は目覚ましく、EUS下に膵実質の弾性を画像化できるようになった。本診断技術はEUS-elastography (EUS-EG)と呼ばれ、硬い組織を青色に、軟らかい組織を赤色に、平均的な硬さの組織を緑色に色調表示する。膵疾患の診断においては、主に膵腫瘍の良悪性診断に応用され、間質の増加や細胞密度の上昇により硬度が上昇することの多い膵悪性腫瘍を高精度に診断可能である(感度 87.6~100%、特異度 64.3~92.9%、正診率 85.4~97.7%)。慢性膵炎においても、線維化の進行により膵硬度が上昇することは知られており、EUS-EGは膵線維化や慢性膵炎の診断にも応用できる可能性が高い。本研究では、病理組織学的に膵線維化の存在を評価可能であった腫瘍尾側膵組織を対象に、膵線維化診断に対するEUS-EGの有用性について検討を行った。

## 【対象及び方法】

2004年9月から2010年10月の間に、名古屋大学医学部附属病院で膵切除術を施行した症例の内、術前に腫瘍尾側膵にEUS-EGを施行した58例(平均年齢61.8±13.3歳、男女比24:34)を対象に遡及的な検討を行った。術前の腫瘍尾側膵のEUS-EG画像を専用ソフトウェア(Elasto\_ver 1.5.1)で解析し、術後の同部位の病理組織学的所見と比較検討した。画像解析ではEUS-EG画像の色調(弾性)を0(青)~255(赤)階調のグレースケール(数値)に変換することで、グレースケール画像およびその分布を示すグレースケールヒストグラムを再構成した(図1)。そしてそのヒストグラムを統計的に解析することで、Mean(解析領域内の弾性の平均値)、“Standard Deviation”(解析領域内の弾性の標準偏差)、“Skewness”(解析領域内の弾性分布の歪度)および“Kurtosis”(解析領域内の弾性分布の広がり)の4項目のパラメーターを算出した(図1)。腫瘍尾側膵の病理組織学的所見は膵実質の弾性に影響する可能性がある膵線維化と膵脂肪化の進行度を評価した。膵線維化は、Klóppelの報告の従い13段階にスコア化し(Grade0~12)、その進行度を4段階(スコア0~3:正常、スコア4~6:軽度線維化、スコア7~9:著明線維化、スコア10~12:高度線維化)に判定した。一方膵脂肪化は、Olsenらの報告に従い、膵実質内に存在する脂肪組織の割合で評価した。すなわち0~10%を正常、11~25%を軽度脂肪化、26~50%を著明脂肪化、51%以上を高度脂肪化と定義して、膵線維化同様4段階に判定した。検討項目は以下の3項目で、(1)4項目のパラメーターと膵線維化進行度との相関関係、(2)4項目のパラメーターと膵脂肪化進行度との相関関係、(3)4項目のパラメーターの膵線維化診断能を検討した。なお、本研究は当院IRBの承認を得て行った。

## 【結果】

(1) 腫瘍尾側膵の線維化は正常 24 例、軽度線維化 19 例、著明線維化 6 例、高度線維化 9 例と判定され(図 2)、4 項目すべてのパラメーターと有意な相関関係を認めた (“Mean” :  $r = -0.75$ 、“Standard Deviation” :  $r = -0.54$ 、“Skewness” :  $r = 0.69$ 、“Kurtosis” :  $r = 0.67$ )(図 3)。(2) 腫瘍尾側膵の脂肪化は正常 31 例、軽度脂肪化 14 例、著明脂肪化 6 例、高度脂肪化 7 例と判定され(図 4)、4 項目のどのパラメーターとも相関関係を認めなかった (“Mean” :  $r = 0.04$ 、“Standard Deviation” :  $r = 0.06$ 、“Skewness” :  $r = -0.04$ 、“Kurtosis” :  $r = -0.15$ )(図 5)。(3) Receiver operating characteristic(ROC)解析では、“Mean” が膵線維化の診断に最も有用な項目であった(表 1)。“Mean” による軽度以上の膵線維化、著明以上の膵線維化、高度膵線維化の診断能{ROC 曲線における曲線下面積(AUC)}は、それぞれ 0.90、0.90、0.90 であり、膵線維化進行度に関わらず高い診断能が得られた(表 2)。

## 【考察】

本研究では、膵硬度を評価可能な新しい超音波診断技術である EUS-EG を使用し、その画像を専用ソフトで解析することで、膵線維化進行度の定量的評価を行った。4 項目のパラメーターの中では、“Mean” が最も診断に有用であり、膵線維化進行度と高い負の相関関係を認めた。“Mean” は解析領域内の組織弾性の平均値を示し、硬い組織ほど低値を示す項目であるため、線維化が進行するほど硬くなる膵実質を反映して負の相関を示したものと考えられる。次に“Mean” の膵線維化診断能を ROC 解析にて検討した結果、“Mean” は膵線維化進行度を高精度に診断可能であった。肝臓領域においては経腹壁超音波検査にて本研究と同様の検討がされており、“Mean” の肝臓線維化に対する診断能(AUC)は、Stage F=0-1、F≥3、F=4 に対して 0.89、0.93、0.91 であったと報告されている。観察臓器や線維化分類の違いはあるものの、本研究の結果は妥当であったと考えられる。一方、膵脂肪化進行度と 4 項目のパラメーターには有意な相関関係を認めなかった。臓器は異なるが、線維組織は正常組織より約 3.2~4.1 倍の硬さを、脂肪組織は約 0.4~0.6 倍の硬さを示すことが報告されているため、組織弾性の観点からは矛盾する結果であった。ファントムモデルを用いた実験的検討では、EUS-EG は軟らかい構造物よりも硬い構造物を鋭敏に検出されることが報告されているため、軟らかい組織である膵脂肪化は検出されにくかった可能性がある。現在までに膵線維化を早期に検出できる診断技術として、セクレチン試験と ERP、そして EUS が報告されている。しかしながら、セクレチン試薬は日本を含む多くの国々で入手困難であること、ERP は膵炎などの合併症が懸念されることより、簡便かつ安全に実施可能な EUS が最も期待されている。本研究により、EUS-EG を用いて線維化進行度を客観的に診断できる可能性が示唆された。これにより、膵のびまん性疾患である慢性膵炎を病期も含めて正確に診断できる可能性を示すことができた。更に、早期の膵線維化を検出し得ることから、本研究の臨床的価値は非常に高いものと考えている。

**【結論】**

EUS-EG を用いて膵線維化の進行度診断は可能と考えられる。EUS-EG は軽度および中等度の膵線維化に対しても高い診断能を有しており、慢性膵炎の早期診断や病期診断に対する応用も期待される。