

主論文の要旨

**Utility of multiphase contrast enhancement patterns on
CEH-EUS for the differential diagnosis of IPMN-
derived and conventional pancreatic cancer**

IPMN 由来膵癌と通常型膵癌の鑑別における
造影超音波内視鏡検査による多時相造影様式診断法の有用性

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

(指導：藤城 光弘 教授)

八鹿 潤

【背景】

膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN）は粘液産生を特徴とする膵上皮性腫瘍である。IPMN 自体は低悪性度腺腫より非浸潤癌、微小浸潤癌、浸潤癌と緩徐に進行する病態と報告されている。また IPMN は通常型膵癌（pancreatic ductal adenocarcinoma：PDAC）発症の危険因子とされており、近年 IPMN とは別病変として通常型膵癌が発症することが報告され IPMN 併存膵癌（PDAC with IPMN）として注目されている。IPMN 併存膵癌は IPMN 由来浸潤癌（IPMC）と比して生物学的悪性度が高く、また発症部位の予測ができないことから早期診断が困難であると報告されている。特に既存の IPMN の近傍に発症した浸潤癌は IPMN 由来であるのか通常型膵癌であるのかの鑑別は非常に難しい。これまで IPMN 由来浸潤癌と IPMN 併存膵癌との鑑別は切除病理学的所見により IPMN 腫瘍上皮の異型度の連続性、移行性の有無による鑑別に加えて、癌細胞の遺伝子プロファイルの違いによる鑑別方法が報告されているが、術前に両者を鑑別する簡便な手法は存在しなかった。

【目的】

本研究の目的は IPMN 由来浸潤癌、IPMN 併存膵癌を含む通常型膵管癌の臨床病理学的、画像診断所見による鑑別点を検討し、IPMN 由来浸潤癌の術前鑑別診断における 造影超音波内視鏡検査（CEH-EUS）による多時相造影様式診断法の有用性を評価する事である。

【対象】

2007 年 1 月から 2019 年 5 月までに超音波造影剤ソナゾイド[®]を使用して CEH-EUS 検査を受け、切除後病理診断において IPMN 由来浸潤癌（IPMC）、IPMN 併存膵癌（PDAC with IPMN）、IPMN 非併存膵癌（PDAC without IPMN）の最終診断が得られた連続した患者の術前に施行された CEH-EUS 所見を腹部画像情報、臨床情報を後方視的に検討した。

造影開始から 1 分後までの連続する画像データが残っていた IPMC 42 症例、PDAC with IPMN 9 症例、PDAC without IPMN 132 症例の計 183 症例の患者を研究対象とした（Fig.1）。病理学的根拠は全例で手術によって得た。この研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則り施行された。

【方法】

CEH-EUS による多時相造影様式診断法

超音波造影剤であるソナゾイド[®]（ペルフルオロブタンとして 16 μ l）（日本、東京、第一三共）のバイアル 1 本を注射用水 2ml で懸濁し、懸濁液を 0.015ml/kg ボーラス注射で静脈内に投与した。ソナゾイド[®]静注後 CEH-EUS 画像は 60 秒間連続し動画として記録し、保存したデータを分析に使用した。造影後 20/40/60 秒の各画像を評価に使用した。腫瘍部における造影強度を周囲の非腫瘍膵実質部と比較し hyperenhanced:(+)、

isoenhanced:(0)、hypoenhanced:(-)の3つの造影様式に分類した (Fig.2)。US、CT、MRCP等の情報や最終診断を知らない状態で2人 (J.Y 及び E.O) の読影者によってすべての CEH-EUS 画像データを読影した。CEH-EUS の造影様式パターンの読影者間の相関関係は2人の盲検化された読影者が個別に読影した後、 κ 係数を算出し評価した。2人の読影者の評価が異なった場合は画像を再評価し合意した。手術後の病理組織学的診断によって3つのグループ (IPMC、PDAC with IPMN、PDAC without IPMN) に分け、CEH-EUS の造影様式と各グループの多相造影評価の関連性を評価した。

各症例における造影様式の統合した判定として、3時相の内、2時相以上で hypoenhanced:(-)の場合を Hypo と定義し、それ以外の造影様式を Nonhypo と定義した。

病理組織学的検討

本研究では、IPMN 由来浸潤癌は癌腺管の5mm以上の膵実質浸潤を認める浸潤癌と定義し、IPMN with high grade dysplasia (carcinoma in situ)は除外した。IPMN 由来浸潤癌は既報に基づき、IPMN with high grade dysplasia と連続し、IPMN 併存膵癌は IPMN と連続しない、または IPMN with low grade dysplasia に隣接すると定義した。

病理組織標本作成前の切り出し図を参考に、腫瘍領域を含む全てのスライド (5-10枚程度) を2人の病理医 (Y.S、E.I) によって病理学的に再評価し、定義に基づき両者を鑑別した。

必要に応じて病理学的評価に加え、IPMN と腫瘍領域との関連を解釈するために臨床経過および経時的な画像所見も参考にした。

【結果】

183症例の臨床的特徴を Table 1 に示す。すべての患者が CEH-EUS 施行後に外科的切除を受け、手術後病理組織学的所見によって最終診断を得た。

IPMC 群と PDAC 群との対比において PDAC 群では有意に有症状例、臨床病期が進んだ症例が多く、充実性腫瘍径が大きく、術前血清 CA19-9 値が高い結果であった。

EUS 所見を Table 2 に示す。IPMC 群と PDAC 群の造影様式の比較で有意差を認めた。ソナゾイド®静注後 20/40/60 後の多相造影評価では PDAC without IPMN 群では全時相において hypoenhanced:(-)を呈する症例が多く、IPMC 群との間に有意差を認めた Table 3。IPMC 群と PDAC with IPMN 群との造影様式の比較でも有意差を認めた (20/40/60 秒後の P 値はそれぞれ <0.0001 / <0.0001 / <0.0001) Table 3。

一方で PDAC with IPMN 群と PDAC without IPMN 群との造影様式の比較では有意差を認めなかった (20/40/60 秒後の P 値はそれぞれ 0.7363/0.0748/0.1602) Table 3。IPMC 群は PDAC with IPMN 群や PDAC without IPMN 群に比し血流が多く、造影効果が持続した。

CEH-EUS の造影様式の見影者間の合意テスト (Interobserver agreement testing) によりソナゾイド造影 20/40/60 秒後の κ 係数はそれぞれ 0.954 ($P<0.0001$)、0.944 ($P<0.0001$)、0.906 ($P<0.0001$) であり、良好な一致率を示した。

IPMC 診断予測因子を検討するための、多変量解析では病期、造影様式、充実性腫瘍径、術前血清 CA19-9 値が有意な因子であった Table 4。

IPMC 群と PDAC 群において病期と充実性腫瘍径の 2 因子を揃える目的で傾向スコアを算出した。その傾向スコアを元に Propensity Score Matching を行い、抽出された両群 13 例ずつを対象に単変量解析を行った。IPMC 群ではいずれの時相においても Nonhypo pattern が多く、PDAC 群と比較し造影効果が持続する造影様式 (Multiphase/20/40/60sec の $P=0.0013/0.0039/0.0013/<0.0001$) が有意に多かった Table 5。以上より多変量解析と Propensity Score Matching 後解析のいずれにおいても CEH-EUS による造影様式診断は IPMC と PDAC の鑑別診断において有意な因子であることが示された。

【考察】

本研究では、IPMC の浸潤癌成分と PDAC の浸潤癌成分で造影増強パターンが異なること、多相造影評価法が造影増強パターンを簡便に評価する方法であることを明らかにした。これらの結果は、EUS-FNA による細胞診・組織診では鑑別が困難であり、CEH-EUS の臨床的有用性を示すものと考えている。

IPMN は、それ自身が IPMC へと進行するリスクに加え、IPMN 病変とは別に PDAC の発症リスクも高いと報告されている。既報では、全膵嚢胞性病変の標準化悪性転化率は 10.0 (95%CI 3.5~16.5)、分枝型 IPMN の標準化悪性転化率は 16.6 (95%CI 5.1~28.1) であった。このように、膵嚢胞性病変 (特に分枝型 IPMN) は PDAC の危険因子であり、PDAC は IPMN とは別部位にも発症する可能性を考慮し、継続的なサーベイランスが必要である。

IPMN 近傍から発生した浸潤癌において、IPMC と PDAC との臨床的な鑑別診断は、症例によっては困難な場合があったが、術前化学療法など治療方針が異なる可能性があり術前の鑑別診断は重要である。

EUS は他のモダリティに比べて高い空間分解能を有し、また CEH-EUS を用いて血行動態をリアルタイムに連続的に評価可能な検査法であり膵疾患の精査法として普及しつつある。本研究では、CEH-EUS を用いた多時相評価法の有用性を検討した。多時相評価法はダイナミックに変化する造影増強パターン様式をより客観的に簡便な評価を可能とする手法である。本研究で得られた造影強調パターンの違いは、組織の種類や線維化の程度、血管の豊富さの違いによるものと考えられる。これらの点を明らかにするためには、今後のさらなる検討が必要である。

【結論】

CEH-EUS による多相造影評価は IPMC と PDAC の鑑別において有用な方法である。