

主論文の要旨

**Variability measurements provide additional value
to shear wave elastography in the diagnosis
of pancreatic cancer**

Shear wave elastography においてばらつきの測定は
膵癌診断に付加価値をもたらす

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)

芳川 昌功

【緒言】

超音波エラストグラフィは組織の硬さを測定するための技術である。Shear wave elastography (SWE) は push pulse により発生した関心領域 (ROI) の横波の伝搬速度を、探索超音波パルスを繰り返し放射することで測定し、その速度に基づき ROI 内の組織硬度を客観的かつ定量的に評価しうる技術である。これにより非侵襲的かつ簡便に組織硬度を評価することが可能となった。SWE は、肝の線維化や脂肪化の評価においてその有用性が報告されており、臨床的な意義が徐々に明らかになりつつある段階といえる。

SWE は肝線維化診断のみならず、慢性膵炎の線維化診断においてもその有用性が報告されている。しかし、膵癌診断に対する経腹壁超音波 (US) を用いた SWE 関連の報告はほとんどない。

今回我々は最新の超音波観測装置である EPIQ 7G (Philips Medical Systems, Bothell, WA) を用いて、SWE により正常膵実質と膵癌を鑑別可能であるかを検討した。

【対象及び方法】

対象

2019 年 1 月から 2019 年 10 月までに SWE を試みた正常膵 98 例、膵癌 22 例、腫瘍形成性膵炎 4 例を後方視的に分析した。膵癌症例は US 実施前 2 週間以内の CT で膵癌を疑う病変が指摘された全連続症例を対象とした。これらの症例では CT で病変部位の予測が可能であり、全例において US 下での描出、SWE 測定が可能であった。22 例全例で手術 (n=13) または超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) (n=9) により病理学的診断が得られ、組織型は全例 adenocarcinoma だった。膵癌の腫瘍径中央値は 31(20.8-37.0)mm で、局在は膵頭部 13 例、膵体部 7 例、膵尾部 2 例だった。

正常膵症例は期間中に EPIQ 7G を用いて US を実施した 332 例のうち、膵疾患の既往がなく、US 前 3 か月以内の CT あるいは超音波内視鏡 (EUS) にて膵臓に嚢胞、膵管の拡張や狭細化など、画像所見での異常を認めなかった 98 例とした。これらのうち、膵体部の膵実質が US にて明瞭に描出可能で SWE 測定が可能であったのは 84 例であった。

また上記 332 例から腫瘍形成性膵炎 4 例が登録された。4 例全例で初診時に CT、EUS-FNA を施行し 12 か月以上の経過観察により診断した。

最終的に正常膵 84 例、膵癌 22 例、腫瘍形成性膵炎 4 例の合計 110 例について SWE 値の解析を行った。検査は 3000 件以上の US の経験があり、日本超音波医学会の専門医である消化器内科医 1 人と、正会員である消化器内科医 1 人が行った。

使用機器

観測装置は全例で EPIQ 7G を用い、コンベックスプローブである C5-1 を使用した。SWE 測定は本装置に搭載された 2D-SWE である ElastQ モードを用い ROI の大きさは 3cm×2.5cm に統一し、一律 6 秒の動画を保存して検討した。ElastQ モードではカラーマップ化した Stiffness Map が得られ、その中の任意の領域の SWE 測定が可能である。

測定方法

正常膵では US で明瞭に描出可能な膵体部、膵癌および腫瘤形成性膵炎では病変の最大径が描出される箇所に SWE の ROI を置いた (Figure 1)。同部位で 3 回の動画を保存し、検査終了後に SWE 計測を行った。動画から Stiffness Map で対象領域の欠損が少ない画像を 1 動画につき 1 枚、計 3 枚選択して計測を行った。計測時の ROI 内の円形測定領域は直径 5mm に統一し、計測時に表示される IQR/Median が 30%以下となる箇所で 1 画像につき 3 回、3 画像で計 9 回の測定値を保存し、その中央値を評価部位の弾性率と定義した。

検討項目

1) ElastQ モードにおける膵臓の SWE 値の正常値と SWE 測定の級内相関係数 (intraclass correlation coefficient: ICC)、2) 正常膵症例と膵癌症例の臨床背景の違い、3) 正常膵と膵癌の弾性率の比較、4) 正常膵と膵癌の弾性率のばらつき、5) 膵癌と腫瘤形成性膵炎の弾性率の比較を検討した。

統計学的解析

カテゴリー変数にはフィッシャーの正確確率検定を、連続変数には Mann-Whitney U 検定または Kruskal-Wallis 検定を用いた。ICC は Shrout らの分類を用いた。全ての検討において $P < 0.05$ を有意とした。弾性率の平均値および範囲については Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行った。統計ソフトは SPSS ver.26.0 (SPSS, Inc., Tokyo, Japan) を使用した。

【結果】

1) 正常膵において、ICC(1,1)は $\rho = 0.668$ (IQR; 0.566-0.757)、ICC(1,3)では $\rho = 0.858$ (0.796-0.904)であった。正常膵の弾性率 (中央値 (四分位範囲)) は 5.66 (4.39-7.84) kPa であり、この結果を用いて 3)における検討をおこなった。

2) アルブミン、AST、ALT、ALP、 γ GTP、CA19-9、糖尿病既往に有意差を認めたが、年齢、BMI、プローベと対象の距離など、SWE 測定に影響を与える因子については両群間で差を認めなかった (Table.1)。

3) 膵癌の弾性率は 5.70 (3.48-11.55) kPa であり、正常膵と差を認めなかった ($P=0.785$) (Figure 2)。ROC 解析を行うと、11.00kPa をカットオフ値とした場合、感度 31.8%、特異度 91.7%、陽性的中率 50.0%、陰性的中率 83.7%となった (Figure 3-a)。

4) 3 回、6 回、9 回測定における弾性率の最小値は正常膵で 4.25/3.85/3.75 kPa、膵癌で 3.92/3.21/3.05 kPa で差を認めなかった。弾性率の最大値は正常膵で 6.37/7.55/8.69 kPa、膵癌で 8.34/12.05/13.15 kPa で、6 回、9 回測定において有意差を認めた ($P=0.009$, $P=0.008$)。ばらつきの指標である範囲 (最大値と最小値の差と定義) は正常膵で 1.80/3.55/4.72 kPa、膵癌で 3.40/6.83/8.64 kPa となり、測定回数に関わらず膵癌で大きい値を示した ($P=0.043$, $P=0.003$, $P=0.001$) (Table.2)。範囲に関して ROC 解析を行うと、7.88kPa をカットオフ値とした場合、感度 59.1%、特異度 84.5%、陽性的中率 50%、陰性的中率 88.8%となった (Figure 3-b)。

5) 腫瘍形成性膵炎の弾性率は 3.94 (3.18-9.26) kPa であり、膵癌との間に有意差は認めなかった。9 回測定時の範囲は腫瘍形成性膵炎で 3.41kPa であり、膵癌よりも有意に小さい値を示した ($P=0.021$)。

【考察】

今回、我々は膵癌における SWE を用いた客観的かつ定量評価の有用性について検討し、正常膵と膵癌において弾性率そのものは差を認めないが、同一症例内での弾性率のばらつきが有意に大きいという結果を得た。

本研究では、まず使用した EPIQ 7G の ElastQ モードの至適測定回数について検討した。1つの動画から1枚の静止画を選択し、その画像で3ヶ所 SWE を測定し、得られた3つの測定値の中央値を用いた ICC(1,1)は 0.668、ICC(1,3)は 0.858 であり、3つの動画で計 9ヶ所計測を行えば適切な測定値が得られることが示された。既報では SWE の再現性に必要な測定回数は 5 回とするものや、propagation display を用いると必要な測定回数は 3 回とするものがあるが、本研究でも Stiffness Map と IQR/Median を用いると至適測定回数は既報同様に 3 回であった。

膵癌の組織学的硬度を、SWE を用いて評価した報告は非常に少ないが、いずれも膵癌は正常膵組織より硬いとされている。我々の検討では弾性率そのものは正常膵と膵癌で有意差を認めなかったが、同一症例で測定値の範囲、つまりばらつきが膵癌症例で有意に大きいという結果を得た。膵癌は分子病理学的に腫瘍内の不均一性を特徴とする腫瘍であるとされており、このような組織学的不均一性が測定結果に影響を与えたものと思われる。

また腫瘍形成性膵炎と膵癌では、弾性率には差を認めなかったが弾性率の範囲は有意に腫瘍形成性膵炎で小さかった。少数例ではあるが SWE 測定がこれらの鑑別において有用である可能性を示すことができたと考える。

本研究のリミテーションとして、正常膵に病理学的根拠がなく、画像や病歴ではわからない潜在的な膵疾患の存在が否定できない点、他の膵充実性腫瘍が含まれていない点、単施設の後方視的な研究である点が挙げられる。

【結語】

SWE における弾性率は正常膵と膵癌で差を認めなかったが、弾性率の範囲は膵癌で大きい値を示した。弾性率の範囲は容易に算出可能であり、膵癌の鑑別に有用である可能性が示唆された。