

主論文の要旨

**Endoscopic ultrasound elastography for small solid
pancreatic lesions with or without main pancreatic
duct dilatation**

〔主膵管拡張の有無別の膵充実性小病変に対する EUS elastography〕

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：石上 雅敏 准教授)

片岡 邦夫

【緒言】

小さな膵充実性病変は非膵癌が多く、endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) の診断能が低いため、不必要な手術による過大侵襲を避けるためには画像診断による膵癌の除外が非常に重要である。組織の相対的な硬さを画像表示できる EUS strain elastography (EUS-EG) は膵充実性小病変の診断、特に膵癌の除外に有用とされているが、膵癌診断の重要所見である主膵管拡張が EUS-EG の診断に及ぼす影響に関する報告はない。本研究は主膵管拡張の有無別に膵充実性小病変に対する EUS-EG の診断能を検討し、EUS-EG の臨床的有用性を見いだすことを目的とした。

【対象と方法】

本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を得た上で、単施設の後方視的研究として実施した。

2005 年 5 月から 2019 年 11 月までに、20mm 以下の膵充実性病変に対して EUS-EG を行い、かつ外科的切除または EUS-FNA で病理学的診断を得た症例を病院データベースから特定した。EUS-EG の画質は超音波観測装置によって著しく異なるため、画質が比較的似ている Hitachi または Olympus 社製装置で検査した症例のみを対象とした。再現性を高めるには 1 症例につき複数の EUS-EG 画像を評価するのが望ましく、EUS-EG のカラーマップ上で病変内欠損のない画像が 2 枚以上ある症例を対象とした。選択バイアスを排除するために、各症例についてこれらの EUS-EG 画像をすべて評価した。

各画像につき病変内の青と緑の比率で青優勢、同等、緑優勢のいずれかに分類し、青優勢が緑優勢の枚数以上であれば硬病変、それ以外を軟病変と診断した (Figs. 1 and 2)。臨床情報を盲検化し各画像をランダムに並べた上で 3 人の評価者が別々に評価し、異なる時はより多い評価を採用した。硬病変を膵癌とし、主膵管拡張の有無別の EUS-EG の診断能を検討した。主膵管所見に基づくタイプとして、病変尾側に 3mm 以上の拡張を伴う主膵管拡張型 (main pancreatic duct dilatation; MPDD type) と、それ以外の膵野型 (parenchymal tumor; PT type) に病変を分けた。

【結果】

研究期間内に EUS で 20mm 以下の膵充実性病変が観察され病理学的診断を得た 244 例のうち 172 例で EUS-EG が行われ、最終的に 126 例が対象となった (Fig. 3)。最終診断は、膵癌 (n = 65)、膵神経内分泌腫瘍 (PanNET) (n = 31)、solid pseudopapillary neoplasm (SPN) (n = 8)、腫瘍形成性膵炎 (MFP) (n = 13)、その他 (n = 9: 腎細胞癌 (n = 5) および胆嚢癌の膵転移 (n = 1)、動静脈奇形 (n = 1)、副脾 (n = 1)、血腫 (n = 1)) であった。

1 症例あたりの EUS-EG 画像は中央値 7 枚、総計 1077 枚 (青優勢/同等/緑優勢 675/158/244 枚) で、各画像における評価者間一致度 (κ 係数) は 0.783 であった。症例毎の EUS-EG 硬軟診断は硬病変 91 例、軟病変 35 例で、 κ 係数は 0.932 であった (Table 1)。

対象 126 例の臨床的特徴を Table 2 に示す。膵癌症例は非膵癌症例に比べ有意に高

齢であり、頭部病変が多く、病変径が大きく、主膵管拡張型が多かった。EUS-EG 硬軟分類では膵癌症例は有意に硬病変が多かった(硬: 軟; 62:3 vs. 29:32, $P < 0.001$)。

62 例の膵癌が硬病変として描出され、47 例が主膵管拡張型であった。その他の 29 例の硬病変は、PanNET ($n = 14$)、SPN ($n = 6$)、MFP ($n = 7$)、腎細胞癌膵転移 ($n = 1$)、胆嚢癌膵転移 ($n = 1$) であり (Table 2)、このうち MFP 6 例と PanNET 4 例の 10 例が主膵管拡張型であった。病理学的には、主膵管拡張型の PanNET 4 例は主膵管への浸潤があり、豊富な線維化を伴っていた。主膵管拡張型の MFP 6 例のうち 2 例は外科的切除され、1 型自己免疫性膵炎と慢性膵炎であった。2 例とも豊富な線維化を伴っていた。

膵癌のうち 3 例は軟病変として描出され、いずれも主膵管拡張型であった。このうち 1 例は high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) であった。病理学的には、この症例で充実性病変として描出された部位は炎症性変化によるものであり、腫瘍成分は認められなかった。他の 2 例は退形成癌と浸潤性膵管腺癌であった。この 2 例の病変尾側は高度線維化を伴う閉塞性膵炎を呈していた。その他の 32 例の軟病変は、PanNET ($n = 17$)、MFP ($n = 6$)、SPN ($n = 2$)、腎細胞癌膵転移 ($n = 4$)、動静脈奇形 ($n = 1$)、副脾 ($n = 1$)、血腫 ($n = 1$) であり (Table 2)、このうち MFP 2 例と腎細胞癌膵転移 1 例を除いた 29 例が膵野型であった。

主膵管拡張の有無による EUS-EG 硬軟分類と病変部位を Table 3 に示す。主膵管拡張型の膵癌と非膵癌では有意差はなかったが、膵野型では、硬病変が膵癌と診断される場合が有意に多かった。主膵管拡張型非膵癌では、膵野型非膵癌よりも硬病変の割合が有意に高かった(主膵管拡張型 vs. 膵野型の硬: 軟; 10: 3 vs. 19: 29, $P = 0.027$)。主膵管拡張型、膵野型ともに膵癌と非膵癌で病変部位に有意差を認めた。主膵管拡張型膵癌と膵野型膵癌では病変部位に有意差は見られなかった(主膵管拡張型 vs. 膵野型の頭部: 体部: 尾部; 25: 16: 9 vs. 10: 3: 2, $P = 0.519$)。

EUS-EG 硬軟分類の診断能を Table 4 に示す。硬病変を膵癌とすると、感度 95%、特異度 53%、陰性的中率 91%であった。主膵管拡張の有無別の感度、特異度、陰性的中率は、主膵管拡張型では 94%、23%、50%であったのに対し、膵野型では 100%、60%、100%であり、陰性的中率に差異を認めた。病変部位による診断能は、頭部、体部、尾部のいずれも同様であった。

【考察】

本研究では、15mm 以下の膵充実性病変を対象とした既報と同様に、EUS-EG 硬軟診断を用いることにより、20mm 以下の軟病変で高い信頼性で膵癌を除外できることが示された。これは膵癌診断における硬病変の陰性的中率が高いことに基づいている。主膵管拡張の有無別では、膵野型では陰性的中率 100%であったのに対し、主膵管拡張型では 50%にとどまっており、EUS-EG 硬軟診断は膵野型病変で臨床的有用性が高いことが示唆された。一方、病変部位は診断能にほとんど影響しなかった。

High-grade PanIN は、周囲に MFP を伴い軟病変として描出されることがあるため、

主膵管拡張型病変の EUS-EG 診断の陰性的中率を低下させる原因となっている。本研究では MFP 13 例のうち 6 例(46%)が軟病変と診断された。また、主膵管拡張型膵癌は、随伴する閉塞性膵炎が硬い場合軟病変として描出される可能性がある。逆に、非膵癌であっても主膵管拡張型では病変自体が高度線維化していることがあり、硬病変として描出される可能性が高くなる。実際、外科的切除された主膵管拡張型非膵癌の 6 例はすべて豊富な線維化を伴っていた。このように、主膵管拡張型病変においては、膵癌では high-grade PanIN は軟病変として、随伴する閉塞性膵炎は高硬度に描出され得ることに加え、非膵癌では軟病変が少ないことから、EUS-EG 診断の陰性陰性的中率が低くなった。

EUS-EG は再現性に懸念があるため、本研究では 1 症例につき複数の EUS-EG 画像を評価した。また、病変内の青と緑の比率に基づき、青優勢、同等、緑優勢と分類をできるだけ単純化し、評価者間一致度の向上を図った。その結果、本研究の EUS-EG 硬軟診断の κ 係数は 0.932 と極めて良好となり、本手法が実臨床において十分実用可能であることが示唆された。

本研究では病理組織学的所見と EUS-EG 硬軟分類を対比することができなかった。これは、組織学的所見から硬さを導く確立された方法がないことと、strain elastography は region of interest 内の相対的な硬さを反映するがゆえに組織学的所見との対比が困難なためである。今回の結果を検証するために、病理組織学的所見と EUS-EG 硬軟分類を対比する前向き研究が望まれる。

【結論】

膵充実性小病変に対する EUS-EG 硬軟診断は、良好な評価者間一致のもと、膵野型軟病変であれば高率に膵癌を否定できる。