

Differential Diagnosis of Benign and Malignant  
Branch Duct IPMN Using Contrast-Enhanced EUS

造影超音波内視鏡検査による  
分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍の良悪性鑑別診断

氏名 播磨 博文

所属 山口大学大学院医学系研究科  
応用分子生命科学専攻  
先端分子応用医科学分野

平成27年1月

## 目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	2
(3) 解析	3
5. 結果	4
6. 考察	9
7. 結語	11
8. 謝辞	11
9. 参考文献	12

# 1. 要旨

## 背景と目的：

本研究の目的は、分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍（分枝型 IPMN）の良悪性鑑別診断における造影超音波内視鏡検査（CE-EUS）の役割を明らかにすることである。

## 方法：

当施設で computed tomography (CT) と超音波内視鏡検査 (EUS) を施行し、分枝型 IPMN と診断した 50 例を対象とした。CE-EUS は EUS で結節様病変を認めた場合に施行した。各画像検査における分枝型 IPMN 内の壁在結節診断の正診率を評価した。また、各画像検査における壁在結節高の計測誤差値を計算し比較した。さらに計測した壁在結節高から悪性分枝型 IPMN を診断するための最適 cut-off 値を Receiver operating characteristic 曲線解析を用いて決定した。

## 結果：

50 例中 15 例は壁在結節を伴う分枝型 IPMN の診断で手術が施行され、35 例は経過観察された。手術が施行された 15 例中 14 例に病理組織学的に壁在結節が確認された。壁在結節診断の正診率は、EUS 単独では 72%であったが、EUS に CE-EUS を併用することで 98%に向上した。壁在結節高の計測誤差値を比較すると、CE-EUS は CT および EUS よりも有意に優れていた（計測誤差中央値 CT: 3.3 mm vs CE-EUS: 0.6 mm,  $P < 0.05$ ; EUS: 2.1 mm vs CE-EUS: 0.6 mm,  $P < 0.01$ ）。CE-EUS で計測した壁在結節高の cut-off 値を 8.8 mm に設定すると、悪性分枝型 IPMN 診断における正診率は 93%であった。

## 結論：

分枝型 IPMN の良悪性鑑別の決定において、壁在結節高計測に CE-EUS を用いることは高い診断的価値をもたらす。

## 2. 研究の背景

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は主膵管もしくは分枝膵管に発生する肉眼的に認識可能な粘液産生性の上皮性腫瘍として定義される。その腫瘍上皮は一般的に乳頭状であり、粘液分泌の程度、膵管拡張 (嚢胞形成) の程度、分化度は変化しやすい<sup>[1]</sup>。IPMNは病変の主座により、主膵管型IPMNと分枝型IPMNに分類される<sup>[2]</sup>。多くの分枝型IPMNは浸潤性に乏しいため経過観察可能であることはよく知られている。従って、切除適応を判断する上で分枝型IPMNの良悪性鑑別診断は正確に行われるべきである<sup>[3-6]</sup>。2006年にIPMN国際診療ガイドライン (ICG2006) が発刊され<sup>[7]</sup>、同ガイドラインは2012年に改訂された (ICG2012)<sup>[8]</sup>。これらのガイドラインにおいては、computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic ultrasound (EUS) のいずれかで有壁結節と診断された分枝型IPMNは全て切除適応とされている。しかし、いくつかの研究では、壁結節の存在だけでなく、壁結節高もまた悪性の危険因子である可能性が指摘されており、壁結節高を切除適応因子に含めることで、より精度の高い分枝型IPMNの切除適応基準を作成できる可能性がある<sup>[9-13]</sup>。従って、分枝型IPMNの術前検査では、壁結節の診断だけでなく、壁結節高の計測も重要である。

近年、膵腫瘍の診断における造影超音波内視鏡検査 (CE-EUS) の有用性が多く報告されている<sup>[14-17]</sup>。IPMNにおいては、CE-EUSは壁結節と粘液塊の鑑別診断に有用と報告されている<sup>[18, 19]</sup>。さらに、CE-EUSは、壁結節に付着した粘液の同定にも有効と考えられ、EUSよりも正確に壁結節高を計測できる可能性がある。しかしながら、我々の知る限り、CE-EUSによる壁結節高の計測能を検討した研究は過去にない。

## 3. 目的

本研究の目的は、壁結節の診断と計測におけるCE-EUSの正確性を評価し、分枝型IPMNの良悪性鑑別診断におけるCE-EUSの役割を明らかにすることである。

## 4. 方法

### (1) 対象

2009年4月から2014年3月までに当院でCTとEUSを施行し、分枝型IPMNと診断した50例を対象とした。50例中15例は壁結節を伴う分枝型IPMNの診断で手術が施行され、35例は経過観察された。35例中33例は1年以上の経過観察を行ったが、2例は経過観察中に嚢胞径の増大や症状の出現を認めため、手術が施行された。

### (2) 方法

#### 研究デザイン

本研究は山口大学医学部附属病院治験審査委員会に認可されて行われた。カルテ、EUS画像、放射線画像、病理記録、手術記録が後ろ向きに解析された。

#### 定義

ICG2012によると、IPMNは主膵管型IPMN、分枝型IPMN、混合型IPMNの3種類に分類される。



ICG2012では、6 mm以上の部分的あるいはびまん性の主膵管拡張が他に原因なくみられるものを主膵管型IPMN、主膵管と交通する5 mmを超す分枝膵管の拡張を分枝型IPMNとし、両者の基準に合致するものを混合型としている<sup>[8]</sup>。しかし、これではIPMNの多くが混合型に分類されてしまうため、本研究では混合型IPMNを含め、分枝の拡張が主体であるIPMNを分枝型IPMNと定義した。

病理学組織学的診断は世界保健機関分類2010<sup>[1]</sup>に基づいて行った。本研究では、非浸潤性IPMNを良性とし、Invasive carcinoma (IC) を伴うIPMNのみを悪性IPMNとして検討を行った。

#### 画像診断装置

EUSにはラジアルタイプの電子内視鏡 (GF-UE260-AL5; Olympus, Tokyo, Japan) と超音波検査装置 (ProSound SSD  $\alpha$ -10; Aloka, Tokyo, Japan) を使用した。EUSで分枝型IPMNに結節様病変が同定された場合に、造影による評価を行った。中央径が2-3  $\mu$ mのペルフルブタンマイクロバブルから成る第二世代超音波造影剤であるソナゾイド (Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan) を造影剤として使用した。2 mlの注射用水と混和後、0.5 mlの造影剤を末梢静脈から投与した。造影剤投与後2分間の観察を行い、結節様病変内の血流信号の有無を評価した。血流信号を認める病変は壁在結節、血流信号を認めない病変は粘液塊と診断した。評価は胆膵領域を専門とする4もしくは5人の内科医が行った。

造影CTには64列のマルチディテクターCT (Definition and Somatom Sensation 64; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) を使用した。嚢胞内の造影効果を有する腫瘍を壁在結節と診断した。評価は消化器領域を専門とする2もしくは3人の放射線科医が行った。

#### 検討項目

1) 全50例において、各画像検査 (CT、EUSのみ、EUSとCE-EUS併用) における壁在結節診断能を評価した。手術が施行された17例では、病理組織学的所見に基づいて壁在結節の有無を最終決定した。経過観察された33人例では、経過中に明らかな悪性所見がなければ、壁在結節なしと判断した。

2) 壁在結節を伴う分枝型IPMNの診断で手術を施行した15例において、各画像検査における壁在結節高計測の正確性を比較した。本研究では、CT、EUS、CE-EUSおよび病理組織標本で計測した壁在結節高は、それぞれ  $H_{CT}$ 、 $H_{EUS}$ 、 $H_{CE-EUS}$ 、 $H_{Path}$  と表記した。 $H_{CT}$ 、 $H_{EUS}$ 、 $H_{CE-EUS}$  と  $H_{Path}$  を対比し、それぞれ差の絶対値を計算した ( $|H_{CT} - H_{Path}|$ 、 $|H_{EUS} - H_{Path}|$  and  $|H_{CE-EUS} - H_{Path}|$ )。これらの数値を計測誤差値と定義し、比較した。

3) 壁在結節を伴う分枝型IPMNの診断で手術を施行した15例において、各画像検査および病理組織標本で計測した壁在結節高から分枝型IPMNの良悪性鑑別診断を行うためのcut-off値を計算した。

### (3) 解析

各画像検査で計測した壁在結節高と病理標本で計測した壁在結節高の相関関係は、スピアマン順位相関係数を用いて決定した。各画像検査における壁在結節高計測の正確性は、ボンフェローニ補正ウイルコクソン検定で比較した。CE-EUSで計測した壁在結節高から分枝型IPMNの良悪性鑑別診断を行うための最適cut-off値は、Receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析で決定した。統計解析にはJMP 9 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) を使用した。P値0.05未満を統計学的に有意とした。

## 5. 結果

### 患者背景

全50例の患者の平均年齢は67.7±9.8歳であり、男性29人、女性21人であった。平均嚢胞径は27.9±10.9 mmで、平均主膵管径は4.6±3.3 mmであった。

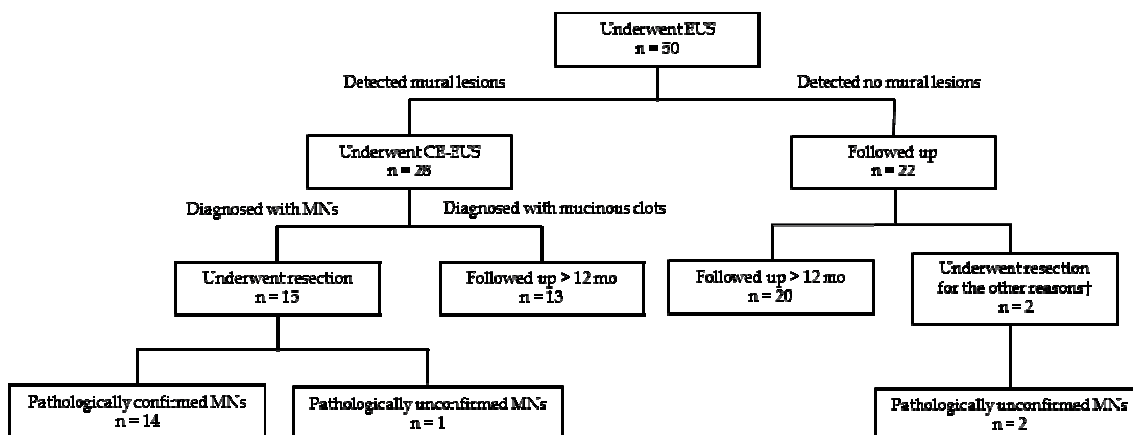
### 壁在結節診断能

図1に全50例の臨床経過を示す。50例中28例において、EUSで結節様病変を認め、CE-EUSが追加施行された。28例中15例はCE-EUSで壁在結節と診断され、手術が施行された。その内、14例は最終的に病理組織学的にも壁在結節を認めたが、1例では病理組織学的に壁在結節が認められなかった。一方で、CTは全50例中10例で壁在結節と診断し、それらの症例は全例で病理組織学的にも壁在結節が認められた。しかし、CTはCE-EUSでは診断可能であった4例の壁在結節症例を診断できていなかった。

13例がCE-EUSで粘液塊と診断され、22例がEUSで壁在結節なしと診断された。計35例が経過観察された。表1にこの35例の臨床的特徴を示す。この35例は全例で経過観察中に壁在結節の出現を認めなかった。しかし、その内2例では、繰り返す膵炎や3 mmを超える主膵管径の増大を認めため、手術が施行された。この2例では、病理組織学的に壁在結節は認められなかった。残りの33例は12ヵ月以上の経過観察が行われたが、明らかな悪性所見は認めなかった。

壁在結節診断におけるCTの感度は71%であった。壁在結節診断におけるEUS単独での感度は100%であったが、特異度と陽性的中率はそれぞれ61%、50%であった。しかし、EUSにCE-EUSを併用すると、特異度と陽性的中率はそれぞれ97%と93%に向上した。壁在結節診断におけるCT、EUS単独、EUSとCE-EUS併用の正診率はそれぞれ92%、72%、98%であった（表2）。

図1. 全分枝型IPMN患者の臨床経過



† These two patients underwent resection after follow-up due to repeated pancreatitis or an increasing main pancreatic duct diameter. BD-IPMN, branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms; MNs, mural nodules; EUS, endoscopic ultrasonography; CE-EUS; contrast-enhanced EUS.

表1. 経過観察された35例の臨床的特徴

	Follow-up cases n = 35
Sex, M / F	18 / 17
Mean age $\pm$ SD, y	67.9 $\pm$ 10.2
Mean follow-up period $\pm$ SD, mo	27.4 $\pm$ 16.7
Cyst size	
Initial examination $\pm$ SD, mm	27.0 $\pm$ 11.8
Last examination $\pm$ SD, mm	30.1 $\pm$ 13.1
Changes of the cyst size	
No change	29
Enlarged ( $\geq$ 10 mm)	5
Reduced ( $\geq$ 10 mm)	1
MPD diameter	
Initial examination $\pm$ SD, mm	3.2 $\pm$ 1.8
Last examination $\pm$ SD, mm	3.5 $\pm$ 2.2
Changes in MPD diameter	
No change	26
Enlarged ( $\geq$ 1 mm)	7
Reduced ( $\geq$ 1 mm)	2
Appearance of MNs during follow-up period	0
Followed up > 12 mo	33
Resected after follow-up	2
Pathological diagnosis	
Low-grade dysplasia	0
Intermediate-grade dysplasia	0
High-grade dysplasia	2
Invasive adenocarcinoma	0

MPD, main pancreatic duct; MNs, mural nodules.

表2. 各画像検査における壁在結節診断能

	Sensitivity [95% CI]	Specificity [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]	Accuracy [95% CI]
CT	71% [0.42 - 0.92]	100% [0.80 - 1.00]	100% [0.69 - 1.00]	90% [0.76 - 0.98]	92% [0.80 - 0.98]
EUS alone	100% [0.77 - 1.00]	61% [0.43 - 0.77]	50% [0.31 - 0.70]	100% [0.85 - 1.00]	72% [0.58 - 0.84]
EUS combined with CE-EUS	100% [0.76 - 1.00]	97% [0.85 - 1.00]	93% [0.66 - 1.00]	100% [0.90 - 1.00]	98% [0.89 - 1.00]

MNs, mural nodules; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; CE-EUS : contrast-enhanced EUS; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; CI, confidence interval.

### 壁在結節高計測の正確性

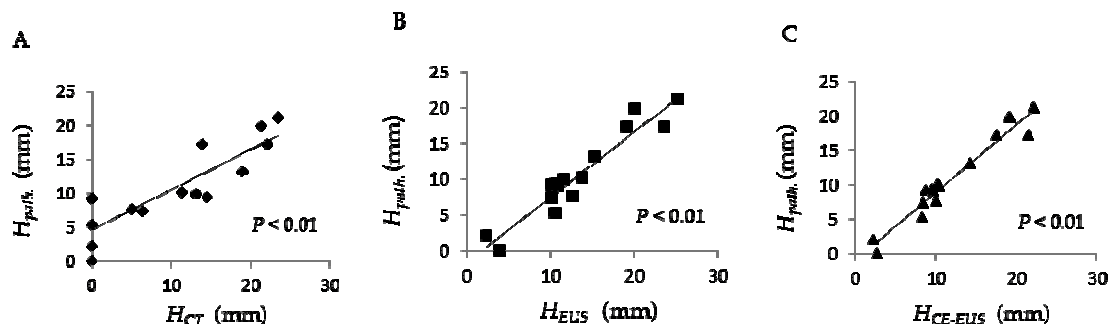
壁在結節ありの診断で手術を施行した分枝型IPMN 15例の臨床病理学的特徴を表3に示す。各画像検査で計測した壁在結節高と病理組織標本で計測した壁在結節高を対比すると、全ての画像検査で有意な相関関係を認めた(図2)。各画像検査における計算された計測誤差値を図3に示す。計測誤差値を比較すると、CE-EUSの計測誤差値はCTおよびEUSの計測誤差値よりも有意に小さかった(計測誤差中央値 CT: 3.3 mm vs CE-EUS: 0.6 mm,  $P < 0.05$ ; EUS: 2.1 mm vs CE-EUS: 0.6 mm,  $P < 0.01$ )。

表3. 壁在結節ありの診断で手術を施行した分枝型IPMN 15例の臨床病理学的特徴

Case	Cyst size (mm)	MPD diameter (mm)	MNs								Pathological diagnosis
			CT		EUS		CE-EUS		Pathology		
			Presence	$H_{CT}$ (mm)	Presence	$H_{EUS}$ (mm)	Presence	$H_{CE-EUS}$ (mm)	Presence	$H_{Path}$ (mm)	
1	36	12	+	23.4	+	25.2	+	22.2	+	21.2	IC
2	30	12	+	21.3	+	20.1	+	19.2	+	19.8	IC
3	40	12	+	13.9	+	19.1	+	17.6	+	17.2	IC
4	20	8	+	22.1	+	23.6	+	21.5	+	17.2	IC
5	50	2	+	18.9	+	15.2	+	14.3	+	13.1	IC
6	20	6	+	13.1	+	11.5	+	10.4	+	9.8	IC
7	30	9	+	14.4	+	10.6	+	9.5	+	9.3	IC
8	18	8	-	0	+	10.1	+	8.8	+	9.2	IC
9	38	6	-	0	+	10.9	+	9.7	+	9.1	IC
10	27	3	+	5.0	+	12.5	+	10.1	+	7.6	IC
11	25	13	+	11.3	+	13.8	+	10.3	+	10.1	HGD
12	30	6	+	6.4	+	10.1	+	8.5	+	7.3	HGD
13	30	6	-	0	+	10.5	+	8.4	+	5.3	HGD
14	31	12	-	0	+	2.3	+	2.3	+	2.1	HGD
15	28	3	-	0	+	3.9	+	2.7	-	0	ImGD

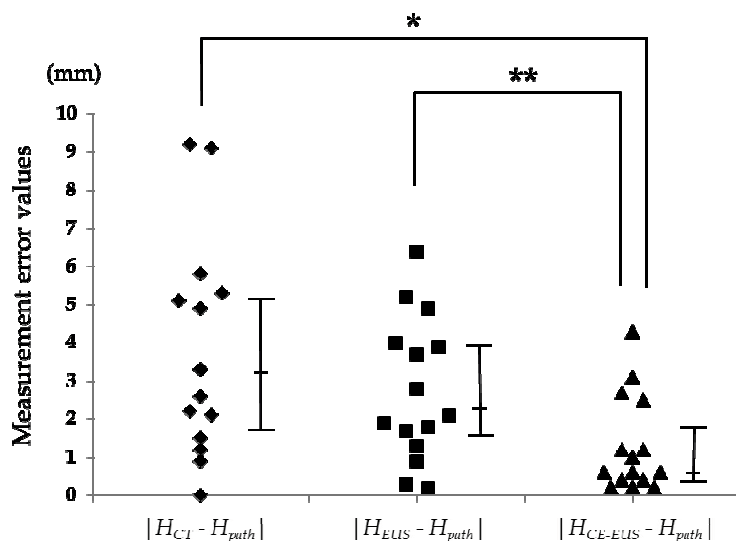
MPD, main pancreatic duct; MNs, mural nodules; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; CE-EUS; contrast-enhanced EUS; IC, invasive carcinoma; HGD, high-grade dysplasia; ImGD, intermediate-grade dysplasia;  $H_{CT}$ , MN height measured by CT;  $H_{EUS}$ , MN height measured by EUS;  $H_{CE-EUS}$ , MN height measured by CE-EUS;  $H_{Path}$ , MN height measured on pathological specimens.

図2. 各画像検査で計測した壁在結節高と病理組織標本で計測した壁在結節高の相関関係



(A) A positive correlation was identified between MN height measured by CT and that measured on pathological specimens. (B) A positive correlation was identified between MN height measured by EUS and that measured on pathological specimens. (C) A positive correlation was identified between MN height measured by CE-EUS and that measured on pathological specimens.  $H_{CT}$ , MN height measured by CT;  $H_{EUS}$ , MN height measured by EUS;  $H_{CE-EUS}$ , MN height measured by CE-EUS;  $H_{Path}$ , MN height measured on pathological specimens; MN, mural nodule; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; CE-EUS; contrast-enhanced EUS.

図3. 計測誤差値の比較



$|H_{CT} - H_{Path}|$ , measurement error value for CT;  $|H_{EUS} - H_{Path}|$ , measurement error value for EUS;  $|H_{CE-EUS} - H_{Path}|$ , measurement error value for CE-EUS. \* statistically significant,  $P < 0.05$ . \*\* statistically significant,  $P < 0.01$ . CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; CE-EUS; contrast-enhanced EUS.

#### GE-EUSによる分枝型IPMNの良悪性鑑別診断

壁在結節ありの診断で手術を施行した15例の病理組織学的診断結果の内訳は、ICが10例、High-grade dysplasia (HGD) が4例、Intermediate-grade dysplasia (ImGD) が1例であった。CT、EUS、CE-EUS、病理組織標本で計測した壁在結節高から分枝型IPMNの良悪性鑑別診断能に関するROC曲線を作成すると、area under the curveは、それぞれ、0.82、0.87、0.92、0.90であった(表4)。ROC曲線解析からCE-EUSで計測した壁在結節高のcut-off値を8.8 mmに設定すると

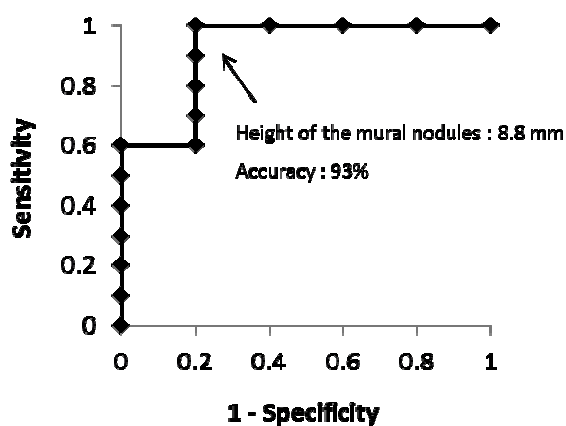
、悪性分枝型IPMNの診断の感度は100%、特異度は80%、正診率は93%であった（図4）。

表4. ROC曲線解析による最適cut-off値の比較

	AUC	Cutoff Value (mm)	Sensitivity [95% CI]	Specificity [95% CI]	Accuracy [95% CI]
CT	0.82	13.1	70 [0.35 - 0.93]	100 [0.48 - 1.00]	80 [0.51 - 0.96]
EUS	0.87	10.6	90 [0.53 - 1.00]	50 [0.27 - 1.00]	87 [0.58 - 0.99]
CE-EUS	0.92	8.8	100 [0.69 - 1.00]	50 [0.27 - 1.00]	93 [0.66 - 1.00]
Pathological specimens	0.90	7.6	100 [0.69 - 1.00]	50 [0.27 - 1.00]	93 [0.66 - 1.00]

BD-IPMN, branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm; MN, mural nodule; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; CE-EUS; contrast-enhanced EUS; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

図4. Receiver operating characteristic 曲線解析



Based on the receiver operating characteristic curve analysis, when 8.8 mm was utilized as the cut-off value for MN height, as measured by CE-EUS, the diagnosis of malignant BD-IPMN had an accuracy of 94%. BD-IPMN, branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm; MN, mural nodule; CE-EUS; contrast-enhanced endoscopic ultrasonography.

## 6. 考察

主膵管型IPMNはICの頻度が平均43.1% (11-81%)と高い一方で、分枝型IPMNはICの頻度が平均17.7% (1.4 - 36.7%)と、比較的低い。また、分枝型IPMN患者のほとんどが高齢者であることを考慮すると、切除適応の判断には慎重になる必要がある<sup>[8]</sup>。ICG2006では、悪性の分枝型IPMNを疑う画像所見として、(1) 嚢胞径が30 mm以上であること、(2) 主膵管径が6 mm以上であること、(3) 壁在結節が存在すること、の3項目が挙げられていた<sup>[7]</sup>。しかし、最近のメタ解析の結果から、嚢胞径や主膵管径と比較して、壁在結節の存在は、最も悪性リスクが高い画像所見であることが明らかにされている<sup>[20]</sup>。実際に本研究においても病理組織学的に壁在結節を認めた分枝型IPMNは、全例で最終診断がHGDもしくはICという結果であった。画像診断以外による分枝型IPMNの良悪性鑑別診断方法としては、膵液細胞診や嚢胞液検査があるが、いずれの検査方法にも欠点がある。膵液細胞診は特異度が高いという利点があるものの、感度が11 - 92%と報告によりばらつきがあり<sup>[21-23]</sup>、偽陰性の危険が高い。超音波内視鏡下穿刺吸引術による嚢胞液の細胞診検査や生化学検査は、いくつかの研究で良好な成績が示されているが、播種の報告もあり<sup>[24-29]</sup>、安全性は明らかにされていない。したがって、壁在結節の評価により分枝型IPMNの良悪性鑑別診断を行う方法は、最も正確かつ安全な方法の一つである。

CTは分枝型IPMNの形態、局在、主膵管との交通の診断だけでなく、壁在結節の診断にも有用と報告されている<sup>[30,31]</sup>。Nakagawaら<sup>[32]</sup>はCTによる分枝型IPMNの壁在結節診断能は感度68%、特異度100%、正診率77%と報告した。本研究では、CTによる分枝型IPMNの壁在結節診断能は感度71%、特異度100%、正診率92%であり、Nakagawaらの研究よりも良好な成績であった。しかしながら、CTは、病理学的に壁在結節が認められた分枝型IPMN 14例中4例 (29%)で術前に壁在結節を診断できていなかった。さらに、この4例中2例の最終診断はICであった。したがって、CTのみで分枝型IPMNの良悪性鑑別診断を行うには限界がある。

EUSはその高い空間分解能から膵疾患の精査に欠かせない画像検査の一つとなっている。EUSはCTやMRIと比べ微細な病変の検出に優れており、IPMNの診断にも有用である<sup>[33]</sup>。これまでの研究で、EUSは分枝型IPMNの壁在結節診断の感度が高く、偽陰性が少ないと報告されている<sup>[34,35]</sup>。本研究においても、最初の検査においてEUSで壁在結節なしと診断した22例の分枝型IPMN患者は、その後の経過観察期間においても全例で壁在結節を認めずに経過した。一方で、EUSは壁在結節と粘液塊の鑑別が困難なため、特異度が低く、偽陽性の危険が高いという欠点がある<sup>[32]</sup>。本研究では、EUS単独では28例中13例 (46%)で粘液塊を壁在結節と誤診しており、正診率は74%と不十分な結果であった。Zhongら<sup>[36]</sup>は、壁在結節に特徴的な画像所見を学習することで、粘液塊と壁在結節の鑑別診断能が向上すると報告しているが、それでも正診率は79%と不十分である。したがって、EUS単独で満足いく壁在結節診断を行うことは困難である。

もともと、造影技術はEUSには応用できなかった。なぜなら第一世代の超音波造影剤を用いて、造影画像に十分な音響出力を作り出すには、内視鏡のトランスデューサーは小さすぎたためである。しかし、近年の第二世代の超音波造影剤の発展により、低い音響出力であってもハーモニクシグナルを作り出すことが可能になり、CE-EUSは臨床使用が可能になった<sup>[14]</sup>。現時点ではCE-EUSによる膵嚢胞性腫瘍の診断についての報告は比較的少なく、少数の研究で分枝型IPMNの壁在結節診断にCE-EUSが役立つと報告されているのみである<sup>[18,19]</sup>。そこで本研究では、CE-EUSで壁在結節と診断し、切除された症例だけでなく、CE-EUSで粘液塊と診断し、経過観察された症例も後ろ向きに検討した。結果では、CE-EUSで壁在結節と診断した症例は15例中14例 (93%)で病理学的に壁在結節が確認された。また、CE-EUSで粘液塊と診断した13例は全例で明らかな悪性所見なく経過しており、粘液塊の診断に矛盾しない経過であった。壁在結節の正診率は、EUSにCE-EUSを併用することで、72%から98%に向上した。EUSとCE-EUSを併用する方法は、CTやEUS単独で検査する方法よりも正診率に優れており、分枝型IPMNの壁在結節診断を行うのに最

も適した方法と考えられた。

いくつかの研究では、壁在結節高も悪性分枝型IPMNの危険因子である可能性が指摘されている<sup>[9-13]</sup>。したがって、壁在結節の存在を正確に診断するだけでなく、壁在結節高を正確に計測することは、分枝型IPMNの良悪性鑑別診断に役立つ可能性がある。しかしながら、我々の知る限り、どの画像検査が壁在結節高計測に最適であるのか、CE-EUSを含めて検討した研究は過去にない。本研究では、各種画像検査で計測した壁在結節高と病理標本で計測した壁在結節高の差の絶対値を計測誤差値と定義し、比較した。結果では、CE-EUSによる壁在結節高の計測誤差値はCT、EUSよりも有意に小さく、CE-EUSは分枝型IPMNの壁在結節高計測における最適な画像検査であると考えられた。その機序として、我々はCE-EUSが壁在結節に付着した粘液を鑑別するとともに、嚢胞壁の構造を明瞭化することで、正確な壁在結節高の計測を可能にしているものと考えている。CE-EUSで計測した壁在結節高から悪性分枝型IPMNの診断に関するROC曲線を作成し、cut-off値を8.8 mmに設定すると、正診率は93%と良好な成績であった。CE-EUSは正確な壁在結節高の計測に有用であり、分枝型IPMNの良悪性鑑別診断に応用可能と考えられた。

ただし、我々の研究にはいくつかの制限がある。第一に、少数の後ろ向きの研究であるため、選択バイアスの可能性がある。第二に、本研究は切除された症例だけでなく、経過観察された症例も含んでいる。したがって、経過観察中の症例では、本当に壁在結節が存在しないということが病理学的に確認できていない。これらの制限があるものの、CE-EUSが壁在結節の存在診断だけでなく、正確な壁在結節高の計測にも有用であることが示されたことは重要である。近年の研究では、壁在結節高から分枝型IPMNの治療方針を決定する試みがすでに行われているが<sup>[37]</sup>、我々の研究結果によると、壁在結節高を計測するための最適な画像検査はCE-EUSである。壁在結節の存在だけでなく、CE-EUSで計測した壁在結節高からも分枝型IPMNの切除適応を決定すれば、不必要な手術が避けられるようになる可能性がある。



## 7. 結語

CE-EUSは分枝型IPMNの壁在結節を高い精度で診断可能である。壁在結節を伴う分枝型IPMNと診断されれば、病理学的診断はHGDもしくはICである可能性が高く、ICG2012に準じて切除適応とすることは合理的である。さらに、CE-EUSで計測した壁在結節高が8.8 mm以上であれば、病理学的診断はICである可能性が高く、より積極的に切除が推奨される。CE-EUSは壁在結節の存在診断だけでなく、正確な壁在結節高の計測も可能であり、分枝型IPMNの良悪性鑑別診断において重要な役割をはたす。将来的にCE-EUSは分枝型IPMNの切除適応を決定する上で必須の検査になるかもしれない。

## 8. 謝辞

本論文を作成するに当たり熱心にご指導、ご鞭撻をいただいた消化器病態内科学 坂井田功教授、戒能聖治准教授に心より感謝申し上げます。また、日々の議論を通じて多くの知識や示唆をいただいた末永成之氏、川野道隆氏、篠田崇平氏はじめ消化器病態内科学 研究室の皆様にも感謝申し上げます。

## 9. 参考文献

- 1 **Adsay NV**, Fukushima N, Furukawa T, Hruban RH, Klimstra DH, **Klöppel G**, Offerhaus GJA, Pitman MB, Shimizu M, Zamboni G. Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 304–313
- 2 **Kobari M**, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, Matsuno S, Furukawa T. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg* 1999; **134**: 1131–1136 [PMID: 10522860 DOI: 10.1001/archsurg.134.10.1131]
- 3 **Terris B**, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, Bernades P, Belghiti J, Ruszniewski P, Fléjou JF. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000; **24**: 1372–1377 [PMID: 11023098 DOI: 10.1097/00000478-200010000-00006]
- 4 **Matsumoto T**, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Kawano K, Kitano S. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Gastroenterol* 2003; **36**: 261–265 [PMID: 12590239 DOI: 10.1097/00004836-200303000-00014]
- 5 **Lévy P**, Jouannaud V, O’Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, Aubert A, Ponsot P, Sauvanet A, Maire F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 460–468 [PMID: 16616351 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.01.018]
- 6 **Kang MJ**, Jang JY, Kim SJ, Lee KB, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, Kim SW. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 87–93 [PMID: 20851216 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.008]
- 7 **Tanaka M**, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; **6**: 17–32 [PMID: 16327281 DOI: 10.1159/000090023]
- 8 **Tanaka M**, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; **12**: 183–197 [PMID: 22687371 DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004]
- 9 **Kubo H**, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 1429–1434 [PMID: 11374678 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03794.x]
- 10 **Kobayashi G**, Fujita N, Noda Y, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, Akaishi S, Tsuchiya T, Kobari M. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of t

- he pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *Gastroenterol* 2005; **40**: 744–751 [PMID: 16082592 DOI: 10.1007/s00535-005-1619-7]
- 11 **Okabayashi T**, Kobayashi M, Nishimori I, Sugimoto T, Namikawa T, Okamoto K, Okamoto N, Kosaki T, Onishi S, Araki K. Clinicopathological features and medical management of intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; **21**: 462–467 [PMID: 16509876 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03958.x]
  - 12 **Hirono S**, Tani M, Kawai M, Ina S, Nishioka R, Miyazawa M, Fujita Y, Uchiyama K, Yamaue H. Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. *Arch Surg* 2009; **144**: 345–349; discussion 349–350 [PMID: 19380648 DOI: 10.1001/archsurg.2009.2]
  - 13 **Shimizu Y**, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A. Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas* 2013; **42**: 883–888 [PMID: 23508017 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827a7b84]
  - 14 **Kitano M**, Sakamoto H, Komaki T, Kudo M. New techniques and future perspective of EUS for the differential diagnosis of pancreatic malignancies: contrast harmonic imaging. *Dig Endosc* 2011; **23**: 46–50 [PMID: 21535201 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01146.x]
  - 15 **Matsubara H**, Itoh A, Kawashima H, Kasugai T, Ohno E, Ishikawa T, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Ishigami M, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas* 2011; **40**: 1073–1079 [PMID: 21633317 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821f57b7]
  - 16 **Săftoiu A**, Dietrich CF, Vilman P. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2012; **44**: 612–617 [PMID: 22528674 DOI: 10.1055/s-0032-1308909]
  - 17 **Gong TT**, Hu DM, Zhu Q. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; **76**: 301–309 [PMID: 22703697 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.051]
  - 18 **Ohno E**, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of MNs. *Ann Surg* 2009; **249**: 628–634 [PMID: 19300203 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a189a8]
  - 19 **Yamashita Y**, Ueda K, Itonaga M, Yoshida T, Maeda H, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Ichinose M, Kato J. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating MNs from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study. *J Ultrasound Med* 2013; **32**: 61–68 [PMID: 23269711]
  - 20 **Kim KW**, Park SH, Pyo J, Yoon SH, Byun JH, Lee MG, Krajewski KM, Ramaiya NH. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Ann Surg* 2014; **259**: 72–81 [PMID: 23657084 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31829385f7]
  - 21 **Yamaguchi K**, Nakamura M, Shirahane K, Kawamoto M, Konomi H, Ohta M, Tanaka M. Pancreatic juice cytology in IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2005; **5**: 416–421 [PMID: 15985766 DOI: 10.1159/000086555]

- 22 **Hirono S**, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and MN size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2012; **255**: 517–522 [PMID: 22301608 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182444231]
- 23 **Sai JK**, Nobukawa B, Matsumura Y, Watanabe S. Pancreatic duct lavage cytology with the cell block method for discriminating benign and malignant branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2013; **77**: 726–735 [PMID: 23290718 DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.008]
- 24 **Maire F**, Couvelard A, Hammel P, Ponsot P, Palazzo L, Aubert A, Degott C, Dancour A, Felce-Dachez M, O'toole D, Lévy P, Ruszniewski P. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2003; **58**: 701–706 [PMID: 14595305 DOI: 10.1016/S0016-5107(03)02032-7]
- 25 **Pelaez-Luna M**, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, Vege SS, Kendrick M, Farnell MB. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1759–1764 [PMID: 17686073 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01224.x]
- 26 **de Jong K**, Poley JW, van Hooft JE, Visser M, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy* 2011; **43**: 585–590 [PMID: 21611945 DOI: 10.1055/s-0030-1256440]
- 27 **Thornton GD**, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology* 2013; **13**: 48–57 [PMID: 23395570 DOI: 10.1016/j.pan.2012.11.313]
- 28 **Hirooka Y**, Goto H, Itoh A, Hashimoto S, Niwa K, Ishikawa H, Okada N, Itoh T, Kawashima H. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; **18**: 1323–1324 [PMID: 14535994 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03040.x]
- 29 **Yamao K**, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, Ohike N, Shimizu M, Hatori T, Nobukawa B, Hifumi M, Kobayashi Y, Tobita K, Tanno S, Sugiyama M, Miyasaka Y, Nakagohri T, Yamaguchi T, Hanada K, Abe H, Tada M, Fujita N, Tanaka M. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011; **40**: 67–71 [PMID: 20924309 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f749d3]
- 30 **Kawamoto S**, Lawler LP, Horton KM, Eng J, Hruban RH, Fishman EK. MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006; **186**: 687–695 [PMID: 16498096 DOI: 10.2214/AJR.04.1820]
- 31 **Yamada Y**, Mori H, Matsumoto S, Hijiya N, Hongo N, Moriyama M. Invasive carcinomas originating from intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: conspicuity and primary sites of the solid masses on triple-phase dynamic CT imaging

- g. *Abdom Imaging* 2010; **35**: 181–188 [PMID: 19777289 DOI: 10.1007/s00261-009-9580-1]
- 32 **Nakagawa A**, Yamaguchi T, Ohtsuka M, Ishihara T, Sudo K, Nakamura K, Hara T, Denda T, Miyazaki M. Usefulness of multidetector computed tomography for detecting protruding lesions in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in comparison with single-detector computed tomography and endoscopic ultrasonography. *Pancreas* 2009; **38**: 131–136 [PMID: 18981954 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818b0040]
- 33 **Kamata K**, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kadosaka K, Miyata T, Imai H, Maekawa K, Chikugo T, Kumano M, Hyodo T, Murakami T, Chiba Y, Takeyama Y. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2014; **46**: 22–29 [PMID: 24218310 DOI: 10.1055/s-0033-1353603]
- 34 **Sugiyama M**, Atomi Y, Saito M. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1998; **48**: 164–171 [PMID: 9717782 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70158-0]
- 35 **Baba T**, Yamaguchi T, Ishihara T, Kobayashi A, Oshima T, Sakaue N, Kato K, Ebara M, Saisho H. Distinguishing benign from malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas by imaging techniques. *Pancreas* 2004; **29**: 212–217 [PMID: 15367887 DOI: 10.1097/00006676-200410000-00006]
- 36 **Zhong N**, Zhang L, Takahashi N, Shalimiyev V, Canto MI, Clain JE, Deutsch JC, DeWitt J, Eloubeidi MA, Gleeson FC, Levy MJ, Mallery S, Raimondo M, Rajan E, Stevens T, Topazian M. Histologic and imaging features of MNs in mucinous pancreatic cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 192–198 [PMID: 21982970 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.029]
- 37 **Kobayashi G**, Fujita N, Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M; Working Group for the Natural History of IPMN of the Japan Pancreas Society. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with MNs: a Japan pancreas society multicenter study. *Pancreas* 2014; **43**: 532–538 [PMID: 24717801 DOI: 10.1097/MPA.000000000000080]