

Efficacy of Contrast-enhanced Harmonic Endoscopic

Ultrasonography in the Diagnosis of Pancreatic Ductal Carcinoma

造影超音波内視鏡の膵管癌診断における有用性

氏名 植木谷 俊之

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学 消化器病態内科学

平成 27 年 12 月日

目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	3
3. 目的	3
4. 方法	3
(1) 対象	4
(2) 方法	4
(3) 解析	6
5. 結果	6
6. 考察	8
7. 結語	9
8. 参考文献	10

## 1. 要旨

背景：膵管癌 (Ductal carcinoma ; DC) と他の膵腫瘍との鑑別は困難なことがある。本検討の目的は、DC 診断における造影超音波内視鏡 Contrast-enhanced harmonic-endoscopic ultrasonography ; CEH-EUS) の有用性について評価することである。

方法：当院で 2009 年 10 月から 2012 年 7 月までに、CEH-EUS を施行した膵充実性腫瘍性病変のうち病理組織学的診断が得られた 49 症例を対象とした。EUS (B-mode) では、腫瘍の Inner echo、Distribution、Border について評価した。CEH-EUS では、腫瘍の造影パターンを、造影剤投与開始後 30-50 秒 (早期相) と 70-90 秒 (後期相) において評価した。EUS (B-mode) と CEH-EUS における DC 診断の感度、特異度、正診率、陽性適中率、陰性適中率を算出した。

結果：最終診断は、DC (37 例)、Mass forming pancreatitis; MFP (6 例)、Endocrine neoplasm ; EN (3 例)、Solid pseudopapillary neoplasm ; SPN (1 例)、Metastatic carcinoma ; MC (1 例)、Acinar cell carcinoma ; ACC (1 例) であった。EUS (B-mode) で Inner echo が Hypoechoic を示す腫瘍を DC とした場合の DC 診断の感度/特異度/正診率は、89.2%/16.7%/71.4% であった。CEH-EUS で Hypovascular を示した腫瘍を DC とした場合、早期相は 73.0%/91.7%/77.6%、後期相は 83.8%/91.7%/85.7% であった。

結論：CEH-EUS は EUS (B-mode) より DC 診断能が高く、特に後期相が DC 診断に有用であった。

## 2. 研究の背景

DC は、予後の悪い固形癌の一つである (1-2)。完全治癒が期待できるのは外科切除のみであるが、外科切除の適応となる段階で発見されることは少ない。したがって、膵管癌の予後向上には早期発見が重要である。

超音波内視鏡は、CT、MRI と比較して、腫瘍描出能が優れており、EUS は膵疾患精査で重要な画像診断法である (4-6)。

近年、超音波造影剤を用いた EUS、すなわち造影超音波内視鏡 (Contrast enhanced harmonic-EUS ; CEH-EUS) が、膵疾患の診断に有用な検査法であると報告されている (7-15)。

## 3. 目的

今回我々は、山口大学医学部附属病院で膵充実性腫瘍性病変に対して、CEH-EUS を施行した症例を検証し、DC 診断における CEH-EUS の有用性について検討した。

#### 4. 方法

##### (1) 対象

山口大学医学部附属病院で2009年10月から2012年7月までに、CEH-EUSを施行した膵充実性腫瘍性病変のうち、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration; EUS-FNA) あるいは外科切除により病理組織学的診断が得られた49症例を対象とした。EUS-FNAで悪性と診断されなかった症例については、最低でも6か月以上の画像検査による経過観察を行い、偽陰性を除外した。本検討は、山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会による承認の上行った。

##### (2) 方法

超音波内視鏡はGF-UE260-AL5 (Olympus, Tokyo, Japan) を使用し、超音波観測装置はProSound SSD  $\alpha$ -10 (Hitachi Aloka Medical, Tokyo, Japan) を使用した。超音波造影剤は、Sonazoid<sup>®</sup> (Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan) を使用した。

EUSは、患者を左側臥位とし、MidazolamあるいはPropofolによる鎮静下で施行した。最初にB-modeで観察し、腫瘍のInner echo (Hypoechoic/Isoechoic/Hyperechoic)、Distribution (Heterogeneous/Homogeneous)、Border (Irregular/Regular) について評価した。

次に、Extended pure harmonic detection modeに変更し、送信周波数を4.7MHz、Mechanical indexを0.35、フォーカスポイントを病変の最下点に設定した。Sonazoid<sup>®</sup> (16  $\mu$ l) は注射用水2mlで懸濁し、懸濁液として0.5mlを静注し、生理食塩水10mlでフラッシュした。Sonazoid<sup>®</sup>の投与開始から120秒間、腫瘍と周囲膵を描出し、血流動態を観察した。120秒間の超音波画像をVIDEOに録画し、検査後に動画を確認した。Sonazoid<sup>®</sup>の投与開始後30-50秒 (早期相) と70-90秒 (後期相) で腫瘍と周囲膵の血流を比較し、腫瘍の血流が乏しければHypovascular、同等であればIsovascular、豊富であればHypervascularと分類した。

Figure 1はDCの症例である。EUS (B-mode) では、腫瘍のInner echoはHypoechoic、DistributionはHeterogeneous、BorderはRegularであった (Figure 1a)。CEH-EUSの早期相 (Figure 1b)・後期相 (Figure 1c)は、共にHypovascularを示した。

Figure 1

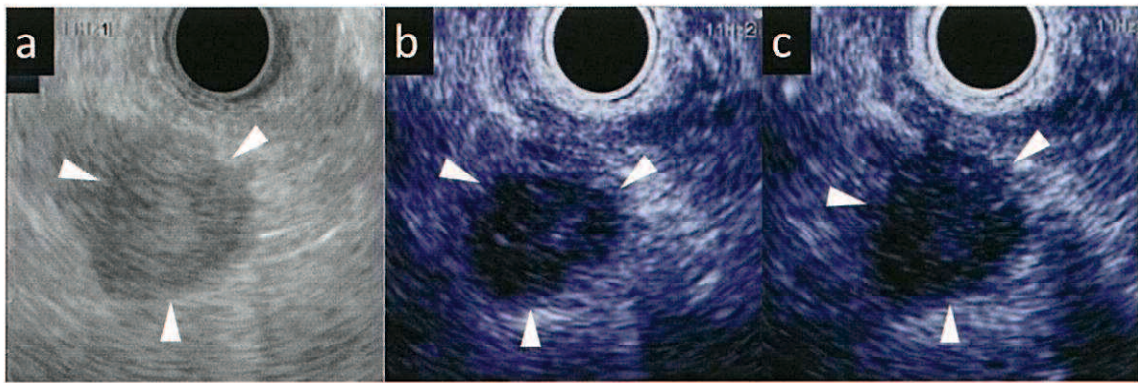


Figure 2 は MFP の症例である。EUS (B-mode) では、腫瘍の Inner echo は Hypoechoic、Distribution は Heterogeneous、Border は Regular であった (Figure 2a)。CEH-EUS では、早期相 (Figure 2b) ・ 後期相 (Figure 2c) は、共に Isovascular を示した。

Figure 2

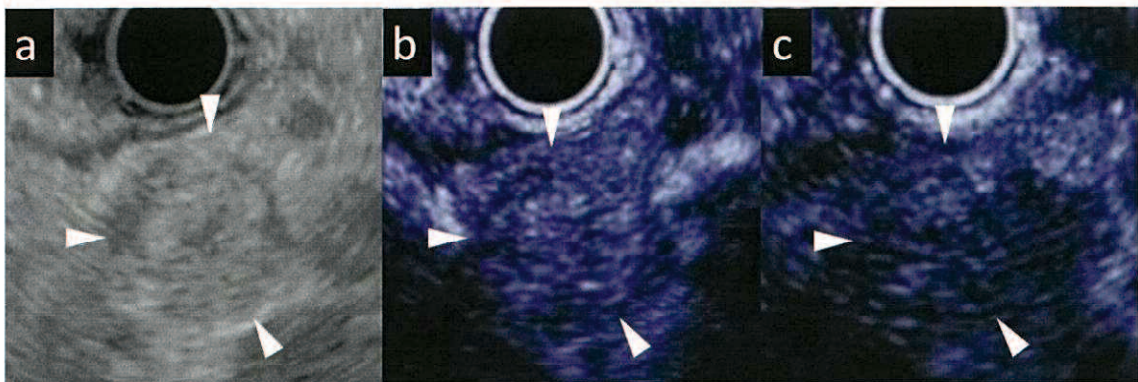
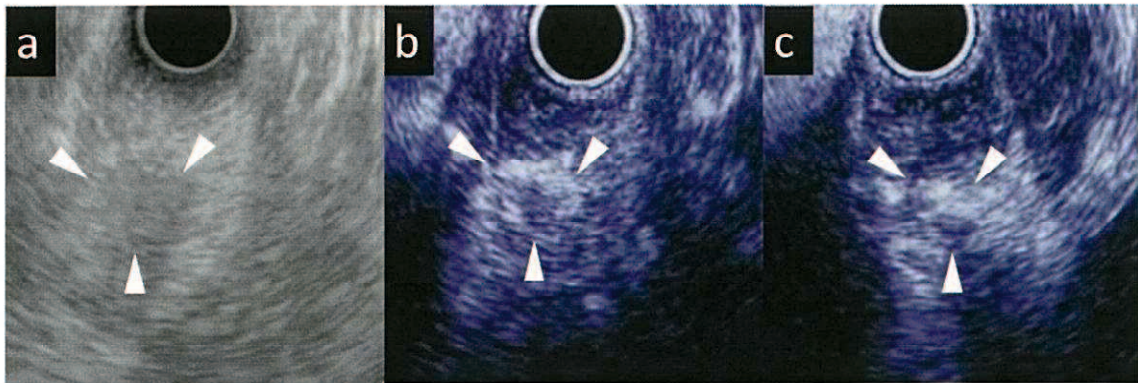


Figure 3 は MC の症例である。EUS (B-mode) では、腫瘍の Inner echo は Hypoechoic、Distribution は Heterogeneous、Border は Regular であった (Figure 3a)。CEH-EUS では、早期相 (Figure 3b) ・ 後期相 (Figure 3c) は共に Hypervascular を示した。

Figure 3



### (3) 解析

EUS (B-mode) と CEH-EUS における DC 診断の感度、特異度、正診率、陽性適中率、陰性適中率について、算出した。

## 5. 結果

49 人の対象患者の平均年齢は 66.5 歳 (37-83 歳)、男女比は 23:26 であった。平均腫瘍径は 31.1mm (15-68mm)、腫瘍位置は、膵頭部 23 例、膵体部 21 例、膵尾部 5 例であった (Table 1)。

最終診断は、DC (37 例)、MFP (6 例)、EN (3 例)、SPN (1 例)、MC (1 例)、ACC (1 例) であった (Table 1)。

Table 1. Patient and pancreatic solid lesion characteristics

Age	66.5 (37-83)
Gender (male/female)	23/26
Maximum tumor diameter (mm)	31.1 (15-68)
Location of mass(head/body/tail)	23/21/5
Pathological diagnosis	N, total(n, surgically resected)
Ductal carcinoma	37(14)
Mass forming pancreatitis	6(2)
Endocrine neoplasm	3(3)
Solid pseudopapillary neoplasm	1(1)
Metastatic carcinoma(renal cell carcinoma)	1(1)
Acinar cell carcinoma	1(1)

EUS (B-mode) および CEH-EUS の各腫瘍におけるエコー所見は、Table 2 に示す通りであった。

Table 2. B-mode EUS and CEH-EUS findings according to final diagnosis

	B-mode EUS			CEH-EUS	
	Innner echo (Hypoechoic/ Isoechoic/ Hyperechoic)	Distribution (Heterogeneous/ Homogeneous)	Border (Irregular/Regular)	Early phase (Hypovascular/ Isovascular/ Hypervascular)	Late phase (Hypovascular/ Isovascular/ Hypervascular)
DC	33/4/0	22/15	15/22	27/10/0	31/6/0
MFP	5/1/0	4/2	1/5	0/5/1	0/6/0
EN	2/1/0	2/1	1/2	0/3/0	0/3/0
SPN	1/0/0	1/0	0/1	1/0/0	1/0/0
MC	1/0/0	1/0	0/1	0/0/1	0/0/1
ACC	1/0/0	0/1	0/1	0/1/0	0/1/0

DCは、37例中33例(89.2%)がInnner echoでHypoechoicを示し、4例(10.8%)がIsoechoicを示した。DC以外の腫瘍は、12例中10例(83.3%)がInner echoでHypoechoicを示し、2例(16.7%)がIsoechoicを示した。

CEH-EUSにおいて、DCは早期相では、37例中27例(73.0%)がHypovascularに分類された。早期相でIsovascularに分類され、後期相でHypovascularに変化した症例が4例あった。そのため、後期相では、37例中31例(83.8%)がHypovascularに分類された。一方、MFPは、早期相では、6例中5例(82.5%)がIsovascularに分類された。1例が早期相でHypervascularに分類され、後期相でIsovascularに変化した。

B-mode EUS と CEH-EUS における DC 診断成績は、Table 3 に示す通りであった。

Table 3. The sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of B- mode EUS and CEH-EUS in diagnosing ductal carcinoma

	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV
B-mode EUS					
Inner echo	89.2	16.7	71.4	76.7	33.3
Distribution	59.5	33.3	53.1	73.3	21.1
Border	40.5	83.3	51.0	88.2	31.3
CEH-EUS					
Early phase	73.0	91.7	77.6	96.4	52.4
Late phase	83.8	91.7	85.7	96.9	64.7

EUS (B-mode、Inner echo)で、Hypoechoicを示した腫瘍をDCとした場合、DC診断の正診率は71.4%であった。CEH-EUSで、Hypovascularに分類された腫瘍をDCとした場合、DC診断の正診率は、早期相では77.6%、後期相では85.7%で後期相が最も高かった。

CEH-EUSを施行した症例で、偶発症は認められなかった。

## 6. 考察

膵臓の画像診断法には、腹部超音波、CT、MRI、EUSがある。腹部超音波は簡便に実施できるが、腸管や肺と重なり観察困難な場所がある。CTは高い解像度が得られるが、放射線被曝が問題である。MRIは、被曝はないが、解像度に問題がある。EUSは内視鏡を挿入するという点では侵襲的であるが、経消化管的に観察するため、膵臓全体の観察が可能であり、腹部超音波やCTやMRIと比べて、空間分解能・時間分解能が高く、膵腫瘍の描出能が優れていると報告されている(4-6)。今回、我々の検討でも全例で膵腫瘍の描出が可能であった。

2007年に本邦で発売された第二世代超音波造影剤であるSonazoid®は、ペルフルブタン(C4F10)ガスをリン脂質で内包化したマイクロバブルであり、体内での安定性および超音波耐性に優れ、長時間安定して良好な造影効果を発揮することができる(16)。そのため、CEH-EUSでは、腫瘍の血流動態をリアルタイムに観察可能であり、腫瘍の存在診断に加え、質的診断も行えるようになり、膵



疾患精査で有用であると報告されている(7-15)。また、Sonazoid®は、呼気排泄であるため、腎障害・肝障害を有する患者にも使用可能である(17)。我々の検討においても全例で偶発症を経験することなく安全に CEH-EUS を施行することが出来た。

Napoleon らは、腓充実性腫瘍に対して CEH-EUS を行い、我々と同様に腫瘍の造影パターンを周囲より血流が乏しければ Hypovascular、同等であれば Isovascular、豊富であれば Hypervascular と分類し、腓充実性腫瘍に対する CEH-EUS の有用性について報告している(12)。Fusaroli らによると、EUS(B-mode) で Hypoechoic を示した腫瘍を DC とした場合の DC 診断能(感度 86%、正診率 57%)より、CEH-EUS で Hypovascular を示した腫瘍を DC とした場合の DC 診断能(感度 96%、正診率 82%)のほうが優れていたと報告されている(11)。

しかし、これまでの報告では、CEH-EUS の血流を評価する時相に関して詳細な記載がないものがほとんどである(7-15)。Tae Yoon Lee らは、早期相(0-30秒)と後期相(30-120秒)に分割して評価している(9)が、これまでにどの時相が診断に有用か検討した報告はない。そこで我々は、造影剤投与後 30-50 秒を早期相、70-90 秒を後期相として、腫瘍の造影パターンを評価した。CEH-EUS において、Hypovascular を示した腫瘍を DC とした場合、DC 診断(早期相/後期相)の感度 73.0%/83.8%、特異度 91.7%/91.7%、正診率 77.6%/85.7%であった。EUS(B-mode; Inner echo)では、Hypoechoic を示した腫瘍を DC とした場合、DC 診断の感度 89.2%、特異度 16.7%、正診率 71.4%であり、特異度が低かった。EUS(B-mode)、CEH-EUS のうち、後期相が最も正診率が高く、DC 診断に有用であった。

早期相と後期相で異なる血流パターンを示した腫瘍が 5 病変認められたが、他は全て早期相と後期相で同じ造影パターンを示した。異なる造影パターンを示した 5 病変のうち、4 病変は DC で、いずれも Isovascular/Hypovascular を示し、1 病変は MFP で Hypervascular/Isovascular を示した。Michael らは、腓管癌は慢性腓炎と比較すると動脈成分が豊富で、静脈成分に乏しいと報告しており(15)、この病理学的特徴が、早期相で Isovascular を示した DC が後期相で Hypovascular へ変化した要因と考えられた。

我々の検討から、CEH-EUS は、血流パターンを早期、後期に分割して評価することが有用で、特に後期相の評価が鑑別に有用であった。

## 7. 結語

Sonazoid®を用いた CEH-EUS は安全な検査法で、腓腫瘍の血流動態をリアルタイムに評価できた。特に CEH-EUS の後期相は、他の腓腫瘍と DC の鑑別に有用であった。

## 8. 参考文献

1. Nieto J, Grossbard ML, Kozuch P. Metastatic pancreatic cancer 2008: Is the glass less empty? *Oncologist* 2008;13:562-76.
2. Badger SA, Brant JL, Jones C, McClements J, Loughrey MB, Taylor MA, *et al*. The role of surgery for pancreatic cancer: A 12-year review of patient outcome. *Ulster Med J* 2010;79:70-5.
3. Xu Q, Zhang TP, Zhao YP. Advances in early diagnosis and therapy of pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10:128-35.
4. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988;34:1-8.
5. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994;190:745-51.
6. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, *et al*. Pancreatic tumors: Comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1315-22.
7. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Maekawa K, Takeyama Y, Kudo M. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:525-32.
8. Kitano M, Sakamoto H, Matsui U, Ito Y, Maekawa K, von Schrenck T, *et al*. A novel perfusion imaging technique of the pancreas: Contrast-enhanced harmonic EUS (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;67:141-50.

9. Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: A single-center experience in Korea. *Gut Liver* 2013;7:599-604.
10. Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, *et al.* Characterization of small solid tumors in the pancreas: The value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2012;107:303-10.
11. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, Caletti G. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:629-34.
12. Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, *et al.* Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: Results of a pilot study. *Endoscopy* 2010;42:564-70.
13. Park JS, Kim HK, Bang BW, Kim SG, Jeong S, Lee DH. Effectiveness of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound for the evaluation of solid pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2014;20:518-24.
14. Kwek BE, Ang TL, Seo DW, Imazu H. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography of solid pancreatic lesions. *Endosc Ultrasound* 2013;2:142-7.
15. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:246-50.

16. Schutt EG, Klein DH, Mattrey RM, Riess JG. Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: The key role of perfluorochemicals. *Angew Chem Int Ed Engl* 2003;42:3218-35.
17. Toft KG, Hustvedt SO, Hals PA, Oulie I, Uran S, Landmark K, *et al.* Disposition of perfluorobutane in rats after intravenous injection of Sonazoid. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:107-14.