

学位論文（博士）

Efficacy of Quantitative Analysis for Differentiating Pancreatic  
Solid Lesions Using Contrast-enhanced Endoscopic  
Ultrasonography

（膵腫瘤性病変の鑑別における造影超音波内視鏡検査の  
定量的評価の有用性）

氏名 安田 真弓

所属 山口大学大学院医学系研究科  
応用分子生命科学系専攻  
消化器内科学講座

令和3年1月

## 目 次

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

## 1. 要旨

目的：造影超音波内視鏡(CE-EUS)において Time intensity curve (TIC) 解析を行い、膵管癌と炎症性膵腫瘍との鑑別診断における定量的評価の有用性を検討することを目的とした。

方法：2012年8月から2016年1月までに当科でCE-EUSを施行し、TIC解析による定量的評価が可能であった膵管癌77例、炎症性膵腫瘍12例（自己免疫性膵炎6例、腫瘍形成性膵炎6例）を対象とした。超音波造影剤を静注後2分間観察し、造影パターンによる評価とTIC作成による定量的評価を行った。造影パターンの肉眼的評価のみ、TIC解析のみ、肉眼的評価とTIC解析を組み合わせた診断能をそれぞれ評価した。

結果：膵管癌は造影パターンがHypovascularかつHeterogeneousを呈することが多く(66/77)、炎症性膵腫瘍はIsovascularかつHomogeneousな造影パターンを呈する症例が最も多かった(6/12)。造影パターンがHypovascularかつHeterogeneousを呈する腫瘍を膵管癌と診断した場合、感度77.9%、特異度83.3%、正診率78.7%であった。TIC解析では造影ピークから10秒後、30秒後の輝度減衰率で有意差を認めた。30秒後の輝度減衰率で、ROC曲線からcut off値(49%)に設定すると、TIC解析での膵管癌診断能は感度67.5%、特異度100%、正診率71.9%となった。肉眼的評価とTIC解析による定量的評価を組み合わせると、感度90.9%、特異度83.3%、正診率89.9%であった。

結論：膵管癌と炎症性膵腫瘍の鑑別において、CE-EUSにTIC解析を組み合わせることで、診断精度向上に寄与するといえる。

## 2. 研究の背景、目的

超音波内視鏡(EUS: Endoscopic Ultra-sonography)は高い空間分解能およびコントラスト分解能を有するモダリティであり、膵の詳細な観察や小病変の検出に優れている。CT・MRIより微小病変に対する感度が高いことや放射線被爆がないこと、検査に伴う合併症がほとんどないことから、EUSは膵疾患の評価に欠かすことのできないモダリティである<sup>1)</sup>。しかしEUS・CT・MRIなど様々な画像診断をもってしても膵管癌と炎症性膵腫瘍の鑑別はいまだ容易ではない。

近年、第二世代超音波造影剤 Sonazoid<sup>®</sup>(Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan)の登場により、超音波造影剤を用いた造影 EUS(CE-EUS: Contrast Enhanced Endoscopic Ultra-sonography)の有用性が多く報告されるようになった<sup>2)~11)</sup>。第一世代超音波造影剤は高音圧超音波で気泡を破壊し、その崩壊エネルギーを映像化していた。そのため、長時間の血流動態の評価は不可能であった。Sonazoid<sup>®</sup>は Perflubutane をリン脂質の膜で覆った約 3 $\mu$ m の microbubble である。低音圧超音波を用いることで造影剤の microbubble を破壊せずに共振させ、発生する信号を映像化することで長時間かつ経時的な血流動態の観察を可能とした<sup>1,2)</sup>。

我々も膵管癌と炎症性膵腫瘍の鑑別において B-mode 観察単独と CE-EUS の比較を行った。CE-EUS で経時的な変化を観察したところ、早期相 (30-50 秒) よりも後期相 (70-90 秒) の方が、診断精度が高いことが明らかであり、CE-EUS の診断能の有意性を報告した<sup>3)</sup>。

この検討は血流動態を肉眼的に判断したものであり、その評価は評価者の主観によるため客観的評価が困難であった。それに対して近年、CE-EUS 画像の Time intensity curve 解析(TIC)による定量的評価が有用であるとされている。これまでの報告では1分後、3分後、5分後の輝度減衰率の比較検討<sup>2)</sup>や輝度上昇値・輝度上昇率等の比較検討<sup>4)</sup>、最高輝度到達時間などの検討<sup>5)</sup>が行われている。しかし造影開始から1分以内の詳細な時相を比較検討した報告は認めない。

より詳細な血流動態の変化を捉えることで、膵管癌と炎症性膵腫瘍との鑑別診断を行うことを目的とした。

### 3. 方法

#### (1) 対象

2012年8月～2016年1月までに山口大学医学部附属病院で膵腫瘍性病変の鑑別目的でCE-EUSを施行し、Time intensity curve 解析(TIC)による定量的評価が可能であった89例を対象とした。全例で手術もしくはEUS-guided fine-needle aspiration(EUS-FNA)による組織学的診断を行った。89例の内訳は膵管癌77例、炎症性膵腫瘍12例(自己免疫性膵炎6例、腫瘍形成性膵炎6例)であった。炎症性膵腫瘍は検査後6ヵ月以上の経過観察期間において画像診断を施行し、悪性所見を認めないものとした。(表1)

#### (2) 方法

超音波内視鏡は電子ラジアル型EUS(GF-UE260-AL5: Olympus Co. Ltd. Tokyo, Japan)、観測装置はProsound  $\alpha$ -10: Aloka Co. Ltd. Tokyo, Japanを使用した。また超音波造影剤は第二世代超音波造影剤Sonazoid<sup>®</sup>を使用した。B-mode 観察はMI(mechanical index)値0.15、造影時にはExPHD(Extended pure harmonic detection)法を用いて、MI値0.35で行った。

被験者を左側臥位とし、心電図モニターで管理を行いながら、Midazolam または Propofol の経静脈的投与による鎮静下にEUS観察を行った。まずB-mode観察を行い、病変描出後にSonazoid<sup>®</sup>を使用し造影評価を行った。Sonazoid<sup>®</sup>は16 $\mu$ Lを注射用水2mlに懸濁し、そのうち0.5mlを静脈内投与した。Sonazoid<sup>®</sup>静注後120秒間の観察を行い造影パターンによる評価とTIC解析による評価を行った。

まずCE-EUSの造影パターンの肉眼的評価として、病変部と周囲膵組織を比較した血行動態を観察した。造影パターンは造影後の内部エコーパターンと血流分布で評価した。内部エコーパターンは、病変の造影強度が病変近傍の膵実質より弱い場合をHypovascular、同程度の場合をIsovascular、強い場合をHypervascularとした。また内部の血流分布のパターンはHeterogeneousとHomogeneousに分類した。図1にシェーマを示す。(図1)

#### (3) 解析

続いて定量的評価を行った。検査終了後に超音波観測装置のハードディスクに保存されたデジタルデータを再生し、病変部にRegion of interest(ROI)を設置し、内蔵されているCHE解析ソフト(Aloka Co. Ltd. Tokyo, Japan)を用いて定量的解析を行った。ROIの位置は検者の手振れや被験者の呼吸性変動を補正しながら決定し、TICを作成した。造影開始前の輝度値をBase intensity(I base)とした。造影ピーク時のIntensity(I peak)、ピークから10秒後、30秒後、60秒後、90秒後それぞれのintensityを測定した。それらの測定値からI baseを減じたものを輝度値とした(I peak, I 10sec, I 30sec, I 60sec, I 90sec)。造影開始から造影ピーク到達までの時間、造影ピーク値、造影ピークから10秒後、30秒後、60秒後、90秒後それぞれのI peakからの輝度減衰率を算出した。(図2)膵管癌群と炎症性膵腫瘍群とで輝度減衰率をStudent's t-testで比較検討した。統計解析はJMP Pro 12(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用し、P値0.05未満を統計学的に有意とした。

#### 4. 結果

膵管癌群と炎症性膵腫瘍群を比較すると、それぞれの年齢中央値は膵管癌 70 歳、炎症性膵腫瘍 67.5 歳、男女比は 39 : 38、8 : 4、部位(頭部 : 体部 : 尾部)は 41 : 24 : 12、7 : 3 : 2、最大腫瘍径は 29.6mm、36.7mm であった。平均年齢・男女比・存在部位・腫瘍径に有意差は認めなかった。

造影パターンの評価では膵管癌群 77 例中 60 例 (77.9%) が Hypovascular かつ Heterogeneous を呈した。一方炎症性膵腫瘍群は、Isovascular かつ Homogeneous な造影パターンを呈する症例が最も多く、12 例中 6 例 (50.0%) という結果であった。炎症性膵腫瘍群の中でも 2 例 (16.7%) は Hypovascular かつ Heterogeneous と、膵管癌で最もみられた造影パターンと同様であった。肉眼的に Hypovascular かつ Heterogeneous と評価したものを膵管癌と診断すると、膵癌診断能は感度 77.9%、特異度 83.3%、正診率 78.7%であった。

膵管癌・炎症性膵腫瘍それぞれで TIC を用いた定量的検討を行った。膵癌 (Case70) と炎症性膵腫瘍 (Case1) の例をそれぞれ示す。(図 3,4) 造影開始からピーク到達時間は膵管癌が平均 24.2 秒、炎症性膵腫瘍が 22.4 秒であり有意差は認めなかった。造影ピーク値は膵管癌が 10.6dB、炎症性膵腫瘍が 12.5dB であり、有意差はないものの炎症性膵腫瘍で高い傾向であった。造影ピークから各時相での平均輝度減衰率を比較した結果、10 秒後、30 秒後、60 秒後、90 秒後の平均輝度減衰率は、膵管癌でそれぞれ 41.3%、56.0%、63.6%、71.7%となり、炎症性膵腫瘍では 27.1%、36.4%、55.0%、63.2%であった。造影ピークから 10 秒後、30 秒後の輝度減衰率が膵管癌で有意に高かった。(図 5) 有意差があったもので ROC 曲線を作成したところ、造影ピークから 30 秒後の輝度減衰率 AUC が最も大きく (AUC = 0.829) 診断精度が高いと判断した。ROC 曲線をもとに、cut-off 値を 49%と設定した。造影ピークから 30 秒後の減衰率が 49%以上のものを膵管癌と診断した場合、感度 67.5%、特異度 100%、正診率 71.9%となった。

肉眼的評価と定量的評価を組み合わせた膵癌診断能を検討した。肉眼的に造影パターンが Hypovascular かつ Heterogeneous を呈する腫瘍を典型例として膵管癌と診断した。それ以外の非典型的な造影パターンを呈した膵管癌 17 例と炎症性膵腫瘍 10 例を定量的評価で診断を行った。27 例中 20 例は定量的解析で正しく診断され、肉眼的評価と定量的評価を組み合わせた膵管癌診断能は、感度 90.9%、特異度 83.3%、正診率 89.9%であった。(表 2)

## 5. 考察

これまで CE-EUS の輝度値に影響するものとして、腫瘍内の血管(動脈成分・静脈成分)の違いや血管径の違い、また線維化の程度や腫瘍の分化度、炎症性膵腫瘍においては炎症の程度などが関与していると報告されている<sup>2,5,11-14)</sup>。

まず血管成分による輝度値の変化に関しては、Sonazoido<sup>®</sup>注入後 15-25 秒程度、つまり TIC の上昇部分は動脈成分を、それ以降の低下部分は静脈成分を見ていると報告されている<sup>5,6)</sup>。膵癌では膵内動脈や周囲動脈の壁不整や狭窄、毛細血管が無血管野になることが報告されている<sup>15)</sup>。この点から、TIC で造影効果が遷延しないこと、すなわちピークからの減衰が強くなることが示唆される。一方、腫瘍形成性膵炎では、動脈閉塞を来さない、さらに毛細血管や膵内動脈の発達を認めるものがあることが報告されている<sup>16)</sup>。これらの点は TIC でピーク値が高く造影効果が遷延する、すなわち輝度減衰率が大きくないことに矛盾しない。これらの様に TIC の評価は膵癌、腫瘍形成性膵炎において動脈閉塞の有無、毛細血管の発達状況を反映することが示された。以上より、膵癌と腫瘍形成性膵炎における動脈閉塞の有無、毛細血管の発達状況が TIC に寄与すると考える。

分化度との関連性に関して、肉眼的評価と病理組織を比較検討した報告がある<sup>12)</sup>。それによると Isovascular, Homogeneous を呈する膵癌は well-differentiated : moderately differentiated = 60% : 40%、Hypovascular, Heterogeneous を呈するものは well-differentiated : moderately differentiated : poorly differentiated = 17% : 78% : 5%の結果であった。肉眼的に Hypovascular となるものは、より分化度が低い傾向であり、より線維化が生じていることや血管新生が少ないことが関与していると考えられる。

EUS の膵癌診断能に関する検討は多く、これまで造影 CT との比較や B-mode 単独や CE-EUS での診断能、さらには TIC 解析を行ったものが報告されている<sup>2-11)</sup>。我々も CE-EUS を施行した 49 例の B-mode 単独と CE-EUS の早期相(30-50 秒)・後期相(70-90 秒)の比較に関して報告しており、B-mode 単独と比較して CE-EUS での評価が診断精度向上に寄与することを明らかにした<sup>3)</sup>。しかし我々の報告は血流の程度や造影パターンを肉眼的に評価したものであり、病変の客観的評価が行われていないという問題があった。近年、CE-EUS に加えて定量的解析である TIC の有用性を示す報告が数編なされている。Matsubara ら<sup>2)</sup>は B-mode 単独の場合、感度 91.7%、特異度 66.7%、正診率 82.6%、CE-EUS に TIC 解析を組み合わせることで、感度 95.8%、特異度 92.6%、正診率 94.7% へ診断精度の上昇を報告している。TIC 解析では造影開始から 1 分後、3 分後、5 分後の輝度減衰率を比較検討しており、特に 1 分後の輝度減衰率が最も有意差を認めている。Saftoius ら<sup>4)</sup>は TIC 解析を行い最高輝度値・輝度上昇率・平均到達時間等の比較をしており、膵癌と炎症性膵腫瘍の最高輝度値と輝度上昇率で有意差を認めている。Kersting ら<sup>5)</sup>の TIC 解析では造影剤流入開始時間、最高輝度到達時間に有意差があったと報告している。

しかし 1 分以内での血流動態の変化に対する報告はない。我々は各時相によって血流動態がどのように変化するか、また診断に最も有用な時相を決定するため、造影ピークからの造影態度の詳細な変化を記録し検討した。なお TIC 解析には決まった測定法はない。我々は造影前の Baseline の違いを踏まえ、輝度の差を用いて検討を行うこととした。肉眼評価の診断能であるが、膵管癌は既存の報告<sup>2,3,6,10,17)</sup>同様に、造影パターンが Hypovascular かつ Heterogeneous を呈することが多かった。これまでの報告で最高輝度値で有意差を認めているものもあったが、我々の検討では炎症性膵腫瘍で最高輝度値が高い傾向ではあったが、有意差は認めなかった。一方血行動態を見ると、造影ピークから 10 秒後、30 秒後で輝度減衰率の有意差を認め、10 秒後という早い段階から膵管

癌の血流が有意に低下することが示された。膵管癌と炎症性膵腫瘍における輝度減衰率の差が最も大きく ROC 曲線で診断精度が高いことが確認されたのは造影ピークから 30 秒後であった。そのため造影ピークから 30 秒後での鑑別が最も適していると考えた。肉眼的評価と組み合わせた診断精度を検討した。肉眼的に Hypovascular かつ Heterogeneous または造影ピークから 30 秒後の減衰率が 49%以上のものを膵管癌と診断した結果、感度 90.9%、特異度 83.3%、正診率 89.9%となり、これは肉眼的評価のみの場合(感度 77.9%、特異度 83.3%、正診率 78.7%)と比較し、診断能の向上が得られた。造影検査を含めた超音波画像での診断は、客観的な評価が難しいという限界がある。TIC で超音波画像を数値化して評価を行うことで、客観的な診断を行うことができる可能性があり、さらに画像診断と TIC 診断を組み合わせることで診断能が向上したと考えられる。しかし、今回の我々の検討では腫瘍形成性膵炎症例が少なく、十分な比較が難しいため、今後さらなる症例の検討が必要である。

結論として、CE-EUS を TIC 解析することで、客観的に膵管癌と炎症性膵腫瘍を鑑別することに有用であることが示された。特に造影ピークから 30 秒後の輝度減衰率の比較が最も鑑別能が高いことが示された。

## 6. 結語

CE-EUS に TIC 解析を組み合わせることにより診断精度向上に寄与した。なかでも造影ピークから 30 秒経過した際の輝度減衰率が最も診断に有用であることが示された。

## 7. 謝辞

本論文の作成にあたり、終始丁寧な助言を頂きご指導を下さった、山口大学消化器内科学の坂井田功教授、戒能聖治准教授に感謝の意を表します。

また検査でのデータ収集及び解析にご協力頂いた仙譽学先生、末永成之先生、播磨博文先生、川野道隆先生、天野彰吾先生には大変お世話になりました。本当にありがとうございました。



## 8. 参考文献

- 1) Gonzalo-Marin, J., Vila, J.J. and Perez-Miranda, M.: Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 6: 360-368, 2014.
- 2) 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. and Hirooka, Y.: Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*, 40: 1073-1079, 2011.
- 3) Uekitani, T., Kaino, S., Harima, H., Suenaga, S., Sen-yo, M. and Sakaida, I.: Efficacy of contrast enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic ductal carcinoma. *Saudi J. Gastroenterol.*, 22: 198-202, 2016.
- 4) Saftoiu, A., Vilmann, P., Dietrich, C.F., Iglesias-Garcia, J., Hocke, M., Seicean, A., Ignee, A., Hassan, H., Streba, C.T., Ioncica, A.M., Gheonea, D.I. and Ciurea, T.: Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses. *Gastrointest. Endosc.*, 82: 59-69, 2015.
- 5) Kersting, S., Konopke, R., Kersting, F., Volk, A., Distler, M., Bergert, H., Saeger, H.D., Grutzmann, R. and Bunk, A.: Quantitative perfusion analysis transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. *Gastroenterology*, 137: 1903-1911, 2009.
- 6) Becker, D., Strobel, D., Bernatik, T. and Hahn, E.G.: Echo-enhanced color-and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest. Endosc.*, 53: 784-789, 2001.
- 7) Kitano M, Kudo M, Yamano K, Takagi T, et al. Characterization of Small Solid Tumors in the Pancreas: The Value of Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography. *Am. J. Gastroenterol.*, 107: 303-310, 2012.
- 8) Imazu H, Kanazawa K, Mori N, Ikeda K, et al. Novel quantitative perfusion analysis with contrast-enhanced harmonic EUS for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol.*, 47: 853-860, 2012.
- 9) Gincul R, Palazzo M, Pujol B, Tubach F, et al. Contrast-harmonic Endoscopic Ultrasound for the Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma: A Prospective Multicenter Trial. *Endoscopy*, 46: 373-379, 2014.
- 10) Fusaoli P, Spada A, Mancino A, Caletti G. Contrast Harmonic Echo-Endoscopic Ultrasound Improves Accuracy in Diagnosis of Solid Pancreatic Masses. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 8: 629-634, 2010.
- 11) Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, et al. Contrast-enhanced Endoscopic Ultrasound in Discrimination Between Focal Pancreatitis and Pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.*, 12: 246-250, 2006.
- 12) Yamashita Y, Kato J, Ueda K, Nakamura Y, et al. Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Pancreatic Tumors. *Biomed Res. Int.*, DOI: 10.1155/2015/491782.
- 13) Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, et al. Contrast-enhanced Sonography of Autoimmune Pancreatitis; Comparison with Pathologic Findings. *J. Ultrasound Med.*, 23: 199-206, 2004.
- 14) Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N, Kubota T, et al. Contrast-enhanced Sonography of Pancreatic Carcinoma: Correlations with Pathologic Findings. *J. Gastroenterol.*, 40: 631-640, 2005.
- 15) Herlinger H, Finlay DB. Evaluation and Follow-up Pancreatic Arteriograms. A New Role For

- Angiography in the Diagnosis of Carcinoma of the Pancreas. *Clin. Radiol.*, 29: 277-284, 1978.
- 16) Reuter SR, Redman HC, Joseph RR. Angiographic Findings in Pancreatitis. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 107: 56-64, 1969.
- 17) Hirooka, Y., Itoh, A., Kawashima, H., Ohno, E., Itoh, Y., Nakamura, Y., Hiramatsu, T., Sugimoto, H., Sumi, H., Hayashi, D., Ohmiya, N., Miyahara, R., Nakamura, M., Funasaka, K., Ishigami, M., Katano, Y. and Goto, H.: Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in digestive diseases. *J. Gastroenterol.*, 47: 1063-1072, 2012.

表 1

	PC (n=77)	AIP+MFP (n=12)
Diagnosis	77	-
AIP	-	6
MFP	-	6
Median Age, yr (median)	70 (46-90)	67.5 (37-73)
Sex (Males : Females)	39 : 38	8 : 4
Location (Head : Body : Tail)	41 : 24 : 12	7 : 3 : 2
Median Size, mm (mean)	29.6 (7-74)	36.7 (19-50)

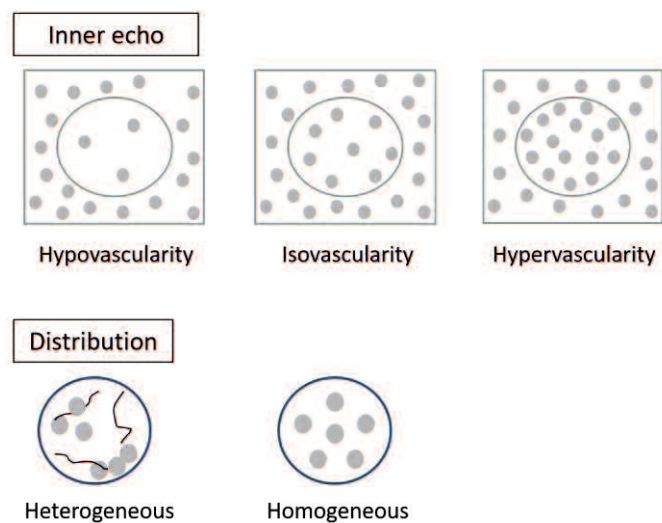
Table 1. Patient Characteristics

表 2

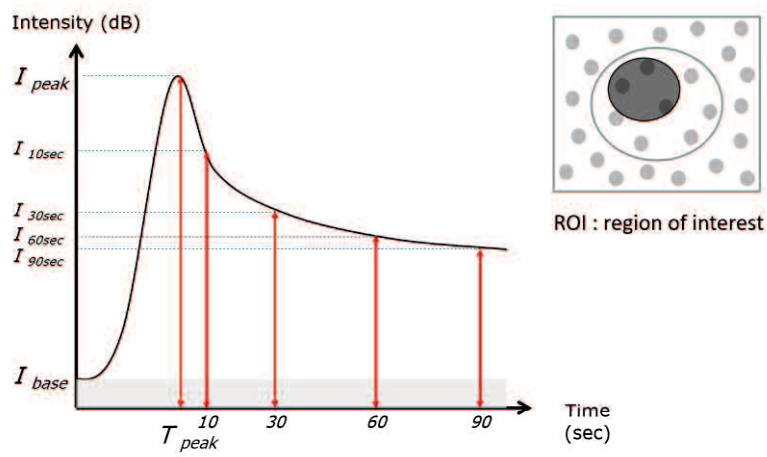
	Sensitivity [95%CI]	Specificity [95%CI]	Accuracy [95%CI]	PPV [95%CI]	NPV [95%CI]
Image pattern	77.9 % [0.687-0.872]	83.3 % [0.622-1.04]	78.7 % [0.701-0.872]	96.8 % [0.928-1.01]	37.0 % [0.188-0.553]
TIC	67.5 % [0.571-0.780]	100 % [1.00-1.00]	71.9 % [0.626-0.812]	100 % [1.00-1.00]	32.4 % [0.173-0.475]
Image pattern +TIC	90.9 % [0.845-0.973]	83.3 % [0.622-1.04]	89.9 % [0.836-0.962]	97.2 % [0.934-1.01]	58.8 % [0.354-0.822]

Table 2. Diagnostic Accuracy

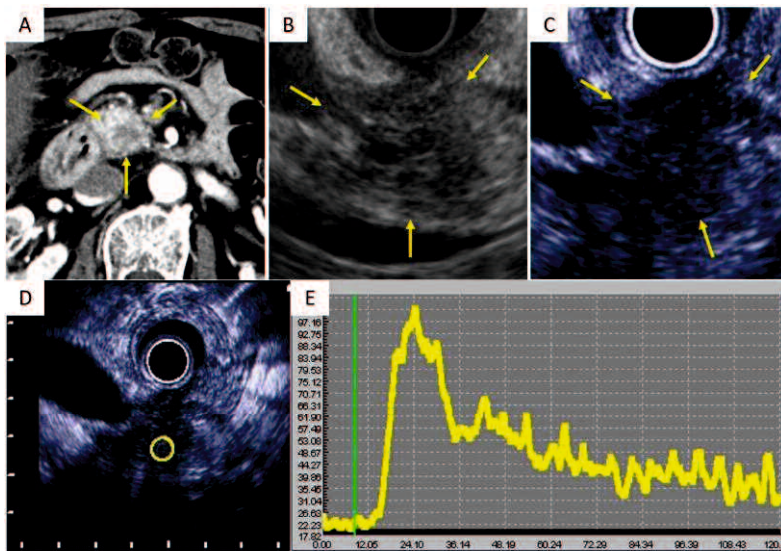
图 1



☒ 2



☒ 3



☒ 4

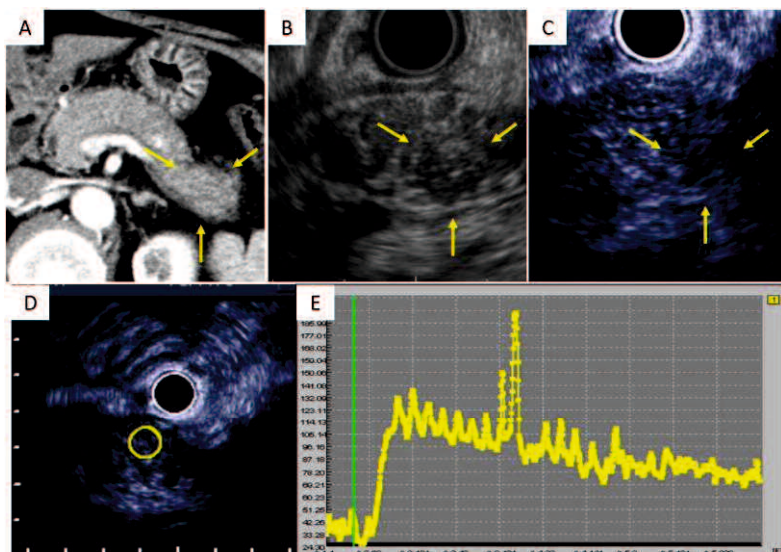


図 5

