

# 当院内視鏡センターにおける超音波内視鏡

## (Endoscopic Ultrasonography: EUS)を用いた膵癌診療の取り組み

片山政伸

済生会滋賀県病院 消化器内科

#### 要旨

2015年に当院内視鏡センターにおいて主に胆膵領域の疾患に対してEndoscopic Ultrasonography (以下EUSと略す)を導入した。EUSの主な位置づけは①膵充実性腫瘍の評価と組織診断、②膵癌高リスク群からの早期発見、である。膵癌は早期発見することで予後が改善されることが示されており、高リスク群に対して腹部エコーなど低侵襲な検査を行い、主膵管拡張や嚢胞性病変を認める場合は膵癌に対して感度の高いEUSでの精査へつなげることが重要である。がん診療において地域住民へ安心と満足を提供できるようこれからも努めていきたい。

#### はじめに

当院内視鏡センターは2022年5月の時点で医師スタッフ5名,後期研修医5名,看護師10名,敷地面積約320㎡で検査室4部屋(うち透視室2部屋),内視鏡検査台5台で日々の業務を行っている.2021年度は上部消化管内視鏡検査6,661件,下部消化管内視鏡検査2,374件,胆膵内視鏡検査(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography:以下ERCPと略す)194件と年間約9,300件の内視鏡検査を行った.24時間365日,2名のオンコール体制で救急疾患にも対応しており,内視鏡検査以外にも透視室を用いた経皮的胆道ドレナージ,腸閉塞に対するロングチューブ留置など透視下処置も行っている.

内視鏡業務は「診断」と「治療」に大きく分けられる.「診断」に関しては一次・二次健診や腹痛や貧血のなどの精査,「治療」に関しては主に早期消化管腫瘍の切除(内視鏡的粘膜切除術Endoscopic Mucosal Resection: EMRや内視鏡的粘膜下層剥離術Endoscopic Submucosal

Dissection: ESD), 出血病変に対する止血術, 胆道感染や閉塞に対するERCP処置, などが挙げ られる.

多種多様な消化器疾患に対し数多くの検査・処置を行っているが、本稿では主に胆膵領域疾患に対して当院内視鏡センターで新しく導入した超音波内視鏡検査(Endoscopic Ultrasonography: 以下EUSと略す)および吸引細胞診(EUS-fine needle aspiration cytology: 以下FNAと略す)と、EUSを用いた膵癌診療に関して報告する.

#### EUS-FNAの導入

まず症例を提示する(図1). 2006年に50歳代の男性が閉塞性黄疸で入院した. 腹部Computed Tomography (以下CTと略す) で膵頭部に5 cm 大の腫瘤を認め (図1a), Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (以下MRCPと略す) は 膵頭部腫瘤により下部胆管の狭窄を認めた(図1b). Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査では膵頭部にFDGの異常集積

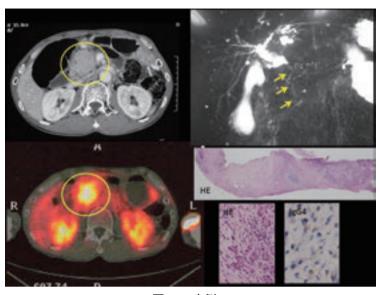


図 1 症例 1

а	b
С	d

a:腹部CT像. 膵頭部に5cm大の腫瘤を 認める(楕円部)

b:MRCP像. 総胆管下部に閉塞を認め る(矢印)

c:FDG-PET検査像. 膵頭部の腫瘤に 強い集積を認める (楕円部)

d:病理組織像. 悪性細胞はみられず, IgG4陽性形質細胞を認める



図 2 超音波内視鏡装置

を認め (図1c) 膵頭部癌が疑われた. しかし膵癌 に特徴的な主膵管の狭窄や尾側の拡張などはみられず, 自己免疫性膵炎の可能性も鑑別に挙げられた. 当時は超音波内視鏡下に膵腫瘤組織を採取できるEUS-FNAを導入しておらず, 内科的に組織を採取することが困難であった. そのため試験開腹をおよび腫瘤生検を外科に依頼した. 病理組織の結果, IgG4陽性の形質細胞を認め (図1d) 自

a b

a: EU-ME2 PREMIER PLUS (オリンパ スメディカルシステムズ株式会社 写真 はパンフレットより引用)

b:GF-UCT260(オリンパスメディカルシ ステムズ株式会社 写真はパンフレッ トより引用)

己免疫性膵炎と診断し、ステロイド投与で膵頭部 の腫瘤は消失した.

それから約10年を経て、2015年に当院でEUS-FNAを導入した(図2a, b). 週1回月曜日に京都府立医科大学附属病院よりエキスパートを招聘し直接の指導の下、検査・処置を行っている。また採取した標本内に細胞が含まれているかどうかを評価するために病理診断科の協力を得て迅速に

表1a EUSを行った180例

膵嚢胞性病変	84	例
膵充実性腫瘍	16	例
膵炎	20	例
消化管粘膜下腫瘍	19	例
胆道系	18	例
主膵管拡張	7	例
その他	6	例
異常なし	10	例
合計	180	例

済生会滋賀県病院 院内データ (2019年1月~2021年8月)

表1b 膵嚢胞性病変の84例

IPMN	67	例
分枝型	59	例
主膵管型	3	例
混合型	5	例
SCN	4	例
非腫瘍性	13	例
合計	84	例

済生会滋賀県病院 院内データ (2019年1月~2021年8月)

#### 表 2 EUS-FNAを行った52例

膵充実性腫瘍	30	例
膵炎	3	例
消化管粘膜下腫瘍	16	例
リンパ節	2	例
胆道系腫瘍	1	例
合計	52	例

済生会滋賀県病院 院内データ (2019年1月~2021年8月)

採取標本の適性を評価することが可能となっている. 迅速評価が診断率の向上や必要穿刺回数の減少に寄与することも示されているが<sup>1)</sup>, 日本全国で迅速評価を実施可能な施設は依然として多いとはいえず, 当院は非常に恵まれた環境であるといえる.

EUSによる観察の適応としては膵腫瘤、膵嚢胞性病変、主膵管拡張や胆管拡張、慢性膵炎など胆膵領域の疾患が中心であるが、消化管の粘膜下腫瘍などの評価も可能である。EUSによる観察の後、FNAを行う適応としては①FNAの結果で治療方針が左右されるもの(腫瘍性か炎症性か、腫瘍の組織診断)、②化学療法前の組織確認、である、内部が液体である嚢胞性腫瘍に対しては仮に悪性腫瘍であった場合に悪性細胞の播種が懸念されるため、原則FNA穿刺は行っていない。

2019年1月から2021年8月の間に、EUSによる観察を180例に、EUS-FNAを52例に行った、疾患の内訳としてEUSは膵嚢胞性病変が84例(表 1)、EUS-FNAは膵充実性腫瘍が30例(表 2)と最も多くの割合を占めた。

当院におけるEUSの主な位置づけは①膵充実性腫瘍の評価と組織診断、②膵癌高リスク群からの早期発見、である。EUS-FNAを行った膵充実性腫瘍30例のうち穿刺困難例が1例あったが、29例で組織採取が可能であった、病理組織結果は膵

癌23例, 膵内分泌腫瘍1例, classⅢ以下が5例であった(表3). 膵癌と診断された23例中, 切除不能例が18例と大半を占めたが, 切除可能であった症例の病理組織は全て術前診断通り膵癌で一致していた. ClassⅢ以下の5例はいずれも経過観察中であるが, 現時点で悪性を示す所見はない. 合併症に関してはFNA後の出血や穿孔, 膿瘍形成, 膵炎など重篤なものはみられなかった.

#### 膵癌の高リスク群

膵癌は早期発見することで予後が改善されることが示されているが、Stage 0 やStage I 膵癌では腫瘍そのものを同定することが困難であり、診断には膵管拡張など間接所見に着目することが必要である。また効率よく膵癌を早期発見するためには高リスク群の選別が重要である。膵癌発症の高リスク群として考えられているものは表4に示す通り膵癌の家族歴、糖尿病や肥満などの生活習慣病、慢性膵炎・嚢胞性病変といった膵疾患など多岐にわたる³³⁴。日常診療で遭遇する頻度が高いものは糖尿病があげられる。高リスク群に対して単純CTで評価をされることがあるが、単純CTでは膵臓の詳細な評価は困難であり可能であれば造影CTでの評価が望まれる。しかし腎障害を認める場合や造影剤アレルギーが懸念される場

表3 膵充実性腫瘍30例に 対するEUS-FNAの病理 組織結果

	-
23	例
1	例
5	例
1	例
30	例
	1

済生会滋賀県病院 院内データ (2019年1月~2021年8月)

表4 膵癌のリスク因子

	リスク因子	膵癌リスク(倍)
家族歷	膵癌家族歷	6.79
遺伝性膵癌症候群	遺伝性膵炎 遺伝性乳癌卵巣癌 症候群	60~87 4.1~5.8
生活習慣病	糖尿病 肥満	1.94 1.49~2.76
膵疾患	慢性膵炎 IPMN 膵嚢胞	13.3 分枝型IPMN15.6~26 約3
嗜好	喫煙	1.68

文献3)4)をもとに筆者作成

合にはまず腹部エコーやMRCPを行い、間接所見である膵管の拡張やリスク因子となる嚢胞性病変を探すことが第一の目標になる。これらの所見を認める場合は膵臓のより精密な評価が必要でありEUSによる精査の適応となる。

膵管拡張であれば拡張の原因となる狭窄部に腫瘍性病変がないかどうか、また嚢胞性病変であれば膵管と交通のない非腫瘍性かあるいは主膵管と交通する膵管内粘液乳頭腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm:以下IPMNと略す)のような腫瘍性か、などが観察のポイントになる。とくにIPMNは膵癌の高リスク因子であり、診断は重要である。IPMNに関連する癌としてIPMNそのものが悪性のポテンシャルを有し癌化する「IPMN由来癌」とIPMNから離れた部位に発生する「併存癌」という2つのタイプの癌を認識することが重要である<sup>5)</sup>.

#### IPMN由来癌

IPMN国際診療ガイドラインではIPMNそのものの悪性度が高いかどうかを判断するhigh risk stigmataという3つの基準があり①閉塞性黄疸を来す、②嚢胞内部に5m以上の造影される結節がある、③主膵管が10mm以上に拡張している、のいずれかをみたせば悪性のポテンシャルが高いた

め、外科的切除が勧められる<sup>6)</sup>. EUSはこの中でとくに②の嚢胞内結節の描出に優れておりその威力を発揮する. 嚢胞内結節の描出率としてEUSが95%に対し、他のモダリティでは経腹壁エコーが55%, CTが55%, MRCPが62%と検出率は低く、またEUSで6m以上の結節を同定している場合でも腹部エコーが68%, CTが67%, MRCPが65%の検出率にとどまるとの報告もある<sup>7)</sup>.

当科で経験した膵嚢胞性病変84例でIPMNと判 断したものは67例であり(表1b), そのうち7例 に嚢胞内結節を認めた、4例はソナゾイド造影で 造影効果を認めず粘液塊と診断した. 造影効果を 認めた3例で5㎜未満は2例、5㎜以上は1例で あった。造影効果を伴う5mm以上の嚢胞内結節を認 めた症例を提示する (図3). 70歳台の男性が腹部 CTで膵頭部に嚢胞性病変を指摘された. 造影CTで 嚢胞内に一部造影効果を認めた(図3a). EUS検査で は嚢胞内部に12mmの結節を認め、同部位はソナゾイ ドによる造影効果を認めた(図3b). 造影効果を認 める5mm以上の嚢胞内結節でありhigh risk stigmata を満たすことから外科的に膵頭十二指腸切除術 を行った (図3c). 病理組織ではHematoxylin Eosin (HE) 染色で好酸性異型細胞が不規則に 乳頭状に増殖している像を認め、intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC), 粘膜内 癌でStage 0 と診断した (図3d). 筆者が経験し

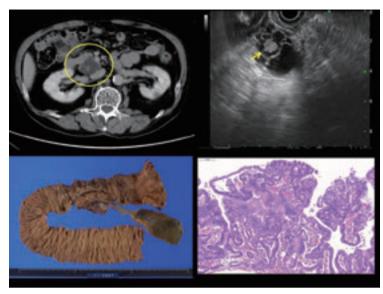


図3 症例2

a b c d

a:腹部CT像. 膵頭部に嚢胞性病変を 認める (楕円部)

b:EUS検査像. 嚢胞内部に12mmの結節 を認め(矢印), ソナゾイドで造影 効果を認める

c:手術標本. 膵頭十二指腸切除術

d:病理組織像. Intraductal papillary mucinous carcinoma(IPMC), pTisN0M0 Stage 0

た初のStage 0 膵癌であった.

#### IPMN併存癌

IPMN症例にEUSを行う際には、併存癌を念頭に膵臓全体をできるだけ隅々まで観察するよう心がけている。併存癌の頻度としては年率約1%、累積5年で2.2~8.8%などの報告もある<sup>8)</sup>. 当科ではIPMNの経過観察中に1例で膵体部に5㎜の腫瘍を同定しEUS-FNAで神経内分泌腫瘍の確定診断に至った症例を経験したが、IPMN併存癌を指摘した経験は現時点ではない.

#### 膵癌の早期発見を目指して

EUSは他の画像診断と比較すると膵癌をより 高感度で検出することができ、2 cm以下の膵癌の 存在診断能はEUSで94.4%、CTで50%との報告 がある9.

糖尿病、アルコール性慢性膵炎など日常診療で 遭遇する頻度が高い高リスク群に対して、まずは 侵襲の低い腹部エコーやMRCPで主膵管拡張や嚢 胞の有無を確認し、それらの所見を認めた場合は 消化器内科を受診し、造影CTや感度の高いEUS での精査につなげることが膵癌の早期発見・早期 治療介入による予後改善への第一歩と考える。

#### 切除可能膵癌に対する術前化学療法

切除可能膵癌の治療の第一選択は外科的切除であるが、これまで造影CTやMRCPなどの画像所見および腫瘍マーカーから膵癌が強く疑われる場合、必ずしも全例で外科的切除前にEUS-FNAによる組織診断を行ってきたわけではない、ところが2019年に切除可能膵癌に対する術前補助化学療法の有効性が示され<sup>10)</sup>、膵癌ガイドラインでも術前補助化学療法が提案されるようになった。そのため今後切除可能膵癌に対するEUS-FNAによる組織診断の必要性がさらに高まることが予想される。しかし極めてまれながら穿刺経路への播種(needle tract seeding)の報告もあり<sup>11)</sup>、個々の症例でキャンサーボード等を通じて他科の意見もとりいれながら慎重に方針を決定すべきと考えている。

#### 今後の展望

内視鏡センターとして地域の救急疾患や癌診療 のニーズにいかに応えられるかが重要である.

救急疾患に対して当院は「断らない救急」を掲げる救命救急センターを併設し、当科としては24時間365日のオンコール体制を整え、救急集中治療科と連携することで救急医療にたずさわり、地域住民に安心を提供できている.

癌診療に対する目標は消化器癌の早期発見・早期治療介入による癌死亡率の低下,さらには癌死の撲滅である。はじめから滋賀県全域を対象とすることは困難であるが,まずは湖南地域の住民から消化器癌の高リスク群を選別し,腹部エコーや胃透視など低侵襲な検査から必要に応じて造影CT・通常内視鏡・EUSなど侵襲の高い検査を行い,早期に発見した消化管癌であれば内視鏡的切除,胆膵癌であれば外科的切除へつないでいくことが理想である。しかし単一の施設ですべてを行うことは限られた検査枠やマンパワーからも困難である。地域の開業医,診療所,病院と連携はもちろんのこと,健診センターや市など行政との連携も必要になってくると考える。

我々は単に内視鏡の検査数を増やすことを目的 としているわけではない. 内視鏡はあくまで「手 段」であり、その手段を用いて地域住民への安心・ 満足を提供するという「目的」を達成することが できるよう、これからも努めていきたい.

患者データの収集と処理は済生会滋賀県病院倫理委員会指針に従った.

### 参考文献

- Schmidt RL, Witt BL, Matynia AP, et al. Rapid on-site evaluation increases endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration adequacy for pancreatic lesions. Dig Dis Sci. 2013; 58: 872-882.
- 2) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al.

- Multi-center study of early pancreatic cancer in Japan. Pancreatology. 2018; 18: 61–67.
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委 員会(編): 膵癌診療ガイドライン2019年度版 第5版. 金原出版. 2019
- Usio J, Kanno A, Ikeda E, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Epidemiology and Risk Factors. Diagnostics. 2021; 11: 562.
- 5)鎌田 研, 原 茜, 山雄健太郎ら. 悪性IPMNと IPMN併存膵癌の診断におけるEUSの役割. 臨 床消化器内科. 2019; Vol.34 No12: 1476-1481.
- 6) Tanaka M. Fernandez-Del Castillo, C. Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology. 2017; 17: 738-753.
- 7) 潟沼朗生, 中村里紗, 安藤 遼ら. 膵胞性腫瘍(特にIPMN) に対する内視鏡診断. 消化器内視鏡. 2019; Vol.33 No9: 1393-1398.
- 8) Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. Pancreas. 2010; 39: 36–40.
- Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. Ultrasound Med Biol. 2008: 34: 525–532.
- 10) Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II / III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). J Clin Oncol. 2019; 37: 189.
- 11) Minaga K, Takenaka M, Katanuma A, et al. Needle tract seeding: an overlooked rare complication of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. Oncology. 2017; 93 (supple 1): 107–112.

論文受付: 2022年6月29日 論文受理: 2022年8月3日