トピックス

I. 膵癌

3. 膵癌の鑑別診断

小林 剛 藤田 直孝 野田 裕 伊藤 啓
洞口 淳 越田 真介 菅野 良秀 小川 貴央
石井将太郎 榎 かおり

要 旨

膵癌に対する手術適応の判定には、MDCTによる診断が必須である。切除不能で化学療法の適応となる例や、画像にて質的診断が困難な場合にはEUS-FNAが有用である。MRCPは膵癌との関連が問題となっている。小嚢胞や分枝の拡張の拾い上げに有用で、また、IPMNの経過観察時、由来浸潤癌や併存癌の検出には拡散強調画像の併用が役立つ。膵癌と炎症性腫瘍の鑑別はERCP、EUSによる腫瘍像、胆管像、膵管像の各々の特徴を理解することが重要である。ERCPは微細な膵管の変化を描出可能で、さらに膵液細胞診から上皮内癌や小膵癌の発見に期待が寄せられる。また、造影剤を用いた超音波による新たな血流評価も試みられている。

〔日内会誌 101：17～28, 2012〕

Key words pancreatic cancer, autoimmune pancreatitis, mass-forming pancreatitis, contrast-enhanced color-Doppler EUS

はじめに

通常の浸潤性膵管癌（膵癌）と鑑別を要する充実性腫瘍には、転移性膵癌、神経内分泌腫瘍（P-NET）、solid pseudopapillary tumor (SPT)、その他まれに非上皮性の筋原性、神経原性腫瘍などが挙げられる。これらは画像診断によって鑑別可能なことが多い。本稿では通常型膵癌の鑑別について、膵癌診療ガイドラインに示され

ている各検査の意義、画像による小膵癌の描出、膵癌と炎症性腫瘍との鑑別、そしてtopicsと順次述べて行きたい。なお、膵癌の中には非典型的な形態を示す退形成性膵癌や腺扁平上皮癌、腺房細胞癌などがあるが特殊例としてここでは割愛する。

仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科

Pancreatic Tumor: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I. Pancreatic carcinoma; 3. Differential diagnosis of pancreatic cancer.

Go Kobayashi, Naotaka Fujita, Yutaka Noda, Kei Ito, Jun Horaguchi, Sinsuke Koshita, Yoshihide Kanno, Takahisa Ogawa, Syotaro Ishii and Kaori Masu: Department of Gastroenterology, Sendai City Medical Center, Japan.

トピックス

1. 膵癌診療ガイドラインからみた各種検査法の位置づけ

日本膵臓学会による膵癌診療ガイドライン(2009年版)¹⁾では、膵癌を疑った際に次に行う各検査の位置づけを述べており、下記に簡略化して列記する。推奨度などの詳細は医療情報サービスMinds (<http://minds.jcqh.or.jp/stc>) で公開されており参照いただきたい。

- ・US (ultrasonography)：侵襲性が少なく最初に行うべき。
- ・造影CT (computed tomography)：血行動態の把握から、質的診断には欠かせない。
- ・造影US：小病変の描出に有利。
- ・ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography)：ほとんどの膵癌では膵管像に変化がみられる。
- ・MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography)：低侵襲性でERCPの診断能と差がない。
- ・EUS(endoscopic ultrasonography)：膵癌の診断能は高いがCTを凌駕しない。
- ・PET (positron emission tomography)：腫瘍径が2 cmを超えると良悪性の鑑別診断に有用。
- ・EUS-FNA(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration)：各種画像検査により膵腫瘍の確定診断がつかない症例に対して治療開始前に行うのが望ましい。
- ・ERCP下膵液細胞診：評価はまだ確定していない。

画像診断として最初に導入されるUSには、膵尾部、鉤状突起部、そして膵外発育型の癌などの盲点がある。部位や施行者の技量に左右されないCTは客観性の高い画像が得られ、汎用性が高い。multidetector row CT(MDCT)によるdynamicな撮影は、膵周囲動脈、門脈系静脈、膵周囲神経叢などの局所浸潤やリンパ節転移の診断

に有用である。そのため膵癌の手術適応の判定に必須であり、適応がないと判定されればさらなる画像検査は不要となり、精査の負担を回避できる。ガイドラインにおいては明日への提言として、US、CTで診断困難な場合には、専門施設での細胞診、組織診の施行を勧めている。すなわち、発見される膵癌はいまだに2 cm以上のものが多く、それらの大部分はMDCTによる質的診断と進展度診断で十分と言える。

一方、小さい膵癌の検出には解像度からも超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography:EUS)が有用で、手術適応となることの多い小膵癌の存在診断、進展度診断に重要な役割を果たす。

近年、膵の小嚢胞や分枝の拡張と膵癌との関連が指摘され、小膵癌の拾い上げにおける形態的な手がかりとして注目されている。USに加え磁気共鳴胆管膵管撮影(magnetic resonance cholangio-pancreatography:MRCP)の普及とともに、膵の嚢胞性変化に遭遇する頻度が高くなっている。同様にMRCPでの描出が有用な膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasms:IPMN)では、浸潤癌への進行以外にも併存癌の発生が問題となっている²⁾。MRCP施行時に拡散強調画像(diffusion image)も得ることは充実性腫瘍の発見に役立つ。

一方、MRCPで単純に主膵管狭窄像が描出されても、空間分解能が低いいため膵管狭細像や圧排性変化などとの鑑別が難しいことが多い。すなわち、主膵管狭窄を示す腫瘤形成性膵炎、限局性自己免疫性膵炎(AIP)や、膵癌と鑑別を要するP-NET、SPT、漿液性嚢胞腺腫(serous cystadenoma:SCN)による主膵管狭窄の診断は、本邦で以前から報告されている通り、ERCPで微細な膵管の変化を読影することが重要である。さらにERCPは、膵液を採取し細胞診や分子生物学的手法を加えることにより、上皮内癌や小膵癌の発見に大きな役割を果たすものと期待が寄せられている。PET-CTは腫瘍の質的診断と共に全身

表 1. 各種画像診断による小膵癌の描出能の比較

Author	No. of patients	Size (cm)	US	EUS	CT	MRI (%)
Rosch	27	≤ 3.0	50	100	55	
Yasuda	5	< 2.0	40	100	20	
Pallazo	7	≤ 2.5	14	100	14	
Muller	10	< 2.0		90	40	33
Furukawa	31	< 2.0	65	74	65	
Ariyama	25	< 2.0	75	100	85	
Legmann	6	≤ 1.5		100	67 (Dual-phase CT)	
Kobayashi	18	< 2.0 (histological)	61	94	41	
					67 (MDCT)	

(文献 4 より引用)

の情報が得られるため、始めに遠隔転移を否定したい時や、術後再発の判定に向いている。

以上のような膵癌診断の要点と問題点を踏まえ、小膵癌の画像診断、腫瘍形成性膵炎、限局性AIPとの鑑別診断について述べる。

2. 小膵癌の画像診断の意義

1) 小膵癌の頻度と予後

膵癌は 2 cm 以下 (TS1) の小さい膵癌であっても、腫瘍を形成してしまえば組織学的に脈管浸潤や神経浸潤を伴っていることが多い。そのため小さい膵癌でも上皮内癌 (CIS, PanIN-3) でない限り早期癌とは言えない。しかし実際に小さい膵癌の切除率は高く、日本膵臓学会膵癌登録の全国集計では TS1 の占める割合は 7.9% であり、その切除率は 89.6% であったとされている³⁾。管状腺癌の切除例の 5 年生存率は 10.7% とされており、これを腫瘍径別にみると、TS1 の 5 年生存率が 31.7% であり、TS2 以上の例と明らかに差がみられる。以上より、現時点では CIS のみならず 1 cm 以下の小さい膵癌の発見を目指す診療が必要である。

2) 小膵癌の描出能

各種画像による膵癌の腫瘍自体の描出能を、当センターにて切除し組織学的に再構築した腫

瘍径 (pTS) 別に検討した。その結果、pTS2 以上の膵癌では US 89%, EUS 94%, CT 96%, MRI 94% であるのに対し、pTS1 では US 61%, EUS 94%, CT 41%, MDCT 67%, MRI 33% であった。すなわち、pTS2 ではすべての画像診断で腫瘍の描出が可能であったのに対し、pTS1 では EUS 以外の画像診断では低率であった⁴⁾。

EUS の膵癌描出能を、小膵癌に限定して他の画像診断と比較した報告をまとめて表 1 に示す⁴⁾。本邦の多施設研究でも、欧米の報告でも、US、CT の描出能に比較して EUS の有用性を述べているものが多い。

3. 膵癌と腫瘍形成性膵炎との鑑別診断

膵癌の悪性度、治療法の侵襲性を考慮すると、鑑別を要する腫瘍形成性膵炎の診断には高い精度が要求される。一方、臨床では例え腫瘍の大部分が炎症性と判断しても、その陰に癌が潜んでいないかを考慮する必要がある。そのため腫瘍形成性膵炎の診断成績は切除例からみると必ずしも良好とは言えない。Thomas ら⁵⁾は、膵癌と診断して施行した膵頭十二指腸切除 220 例のうち、6% に良性の炎症性病変が含まれていたと述べている。

腫瘍形成性膵炎の一般的な診断経緯としては、

トピックス

表 2. 腫瘍形成性膵炎と膵癌の胆管像の比較—ERCP, EUS—

	MFP	PCA	
・ Clinical findings (pancreas head)	n=24	n=68	
Icterus	12 (50)	46 (68)	N.S.
Bile duct stricture	17 (71)	60 (88)	*
・ ERCP findings ; bile duct stricture	n=17	n=57	
Length (mm)	24.9+/-13.9	14.4+/-7.6	**
Diameter of upstream bile duct (mm)	13.6+/-4.9	6.1+/-5.1	N.S.
Irregular V shape	3 (18)	49 (86)	**
Smooth stenosis	14 (82)	8 (14)	
Compression	4	6	
Filamentous	6	1	
Cylindrical	4	1	
・ EUS findings ; layer structure of proximal bile duct	n=16	n=44	
Single layer (high)	6 (38)	36 (82)	**
Multiple layer	10 (62)	18 (18)	
Two layered (low-high)	4	6	
Three layered (high-low-high)	6	3	

MFP : mass-forming pancreatitis PCA : pancreatic cancer

N.S. : not significant * : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$ () : %

(文献 7 より改編引用)

はじめに施行されるUSで膵癌が考えられるが、次に行われるCTやERCPで典型的な膵癌所見と異なるというdiscrepancyから疑われることが多い。すなわち、USでは極めて明瞭に捉えられた腫瘍が、CTでは腫瘍として指摘できず限局性腫大を示す程度であったり、通常の膵癌と異なりearly phaseから造影効果を示し、また、“capsule-like rim⁶⁾” (膵周囲の被膜様構造) がみられれば本症を示唆する所見となる。このようにUSでは膵癌との鑑別が困難なことが多く、EUSでもその情報を越えるものはないとされ、さらにERCPでもそれらの鑑別は難しいとされている。次項で当センターにおける膵癌と腫瘍形成性膵炎のERCPとEUS所見の差異について言及する。

1) ERCP像の差異

(1) 胆管像 (表 2)

膵癌と腫瘍形成性膵炎の膵頭部例について比較すると、膵癌では68%に黄疸がみられたのに対し、腫瘍形成性膵炎では50%にとどまってい

た。ERCPによる胆管像を比較すると、膵癌では88%に狭窄がみられていたのに対し、腫瘍形成性膵炎では71%と低かった。さらに胆管狭窄の形態をみると、膵癌では86%が「不整V字狭窄」を示したのに対し、腫瘍形成性膵炎では圧排状、糸状ないし円筒状などと表現される「平滑狭窄」で長い狭窄を示す例が多い特徴がみられた⁷⁾。一般に慢性膵炎でみられる胆管狭窄は、その範囲が膵内胆管部に一致することや、一見、狭窄が高度に見えても造影剤の通過は比較的良好なことが経験される。このような慢性膵炎に伴う特有の胆管のしめつけ像が、腫瘍形成性膵炎での胆管所見や黄疸発症率の背景となっていると考えられる。

(2) 膵管像 (表 3)

ERCPによる膵管像の差異を比較すると、膵癌では主膵管の限局性狭窄、途絶の所見が97%にみられるのに対し、腫瘍形成性膵炎では1/3が典型的な膵癌の狭窄像と異なる膵管像を呈して

表 3. 腫瘍形成性膵炎と膵癌の膵管像の比較—ERCP, EUS—

	MFP	PCA	
・ ERCP findings ; main pancreatic duct	n=28	n=80	
Localized stricture/obstruction	20 (71)	78 (97)	**
No-localized stricture/obstruction	5 (18)	2 (3)	
Irregular narrowing	3 (11)	0	
・ Stricture of Wirsung duct			
Length (mm)	21.3+/-5.4	13.6+/-6.6	**
Diameter of upstream PD (mm)	5.2+/-2.2	6.6+/-3.8	N.S.
・ EUS findings ; proximal pancreatic duct	n=25	n=70	
Dilatation	11 (44)	53 (76)	**
Non-dilatation	14 (56)	17 (24)	

MFP : mass-forming pancreatitis PCA : pancreatic cancer

N.S. : not significant ** : $P < 0.01$ () : %

(文献 7 より改編引用)

いた。内訳をみると、主膵管に限局性狭窄や途絶がみられなかったのは 18% であり、本症の特徴的超音波像として知られている penetrating duct sign⁸⁾ の出現頻度、17% とよく相関していた。その他、主膵管の広狭不整、硬化像等の変化は顕著であるにも関わらず、これらの所見が腫瘍部に限局せず、いわゆるび慢性膵管狭細型を呈した例が 11% みられた。腫瘍形成性膵炎では主膵管狭窄部は長く、その尾側膵管の太さはやや細い傾向があり、拡張部への移行が緩やかである点は良性所見の特徴と言える⁷⁾。Lammer ら⁹⁾ も炎症性腫瘍の主膵管は 56% で長い狭窄を示していたと報告している。

(3) 膵管と胆管の狭窄所見の不一致

腫瘍形成性膵炎では膵管と胆管の狭窄像の関係が、膵癌の典型像と異なることが経験される。そこで膵管と胆管の狭窄所見の併存に関して比較してみると、膵癌では“double duct sign”と呼ばれるように、膵管と胆管の狭窄所見が共にみられることが 86% と高率であったが、腫瘍形成性膵炎では 52% と低い結果であった。すなわち腫瘍形成性膵炎では膵管狭窄があっても必ずしも胆管に狭窄がみられなかったり、逆に胆管狭窄がみられても膵癌のような膵管狭窄がみら

れなかったり、狭窄部位が一致しない例が約半数存在しており、腫瘍形成性膵炎の特徴の一つであり、大きな鑑別のポイントと言える⁷⁾。Thomas ら⁵⁾ も、炎症性腫瘍の中で“double duct sign”を呈したのは 42% のみであり、その他は胆管もしくは膵管の単独の狭窄を示したと述べている。

以上のように ERCP 所見の読み込みによって、腫瘍形成性膵炎の鑑別がある程度可能である。一方、膵管像では鑑別が難しい完全閉塞例が、腫瘍形成性膵炎でも 25% にみられることや、胆管像については膵癌でも平滑狭窄を示す例が 14% 存在することなど、読影の際には十分に認識していなければならない。

2) EUS 像の差異

EUS による腫瘍形成性膵炎の正診率は、Rosch ら¹⁰⁾ は 46% であったとし、Palazzo ら¹¹⁾ も全ての腫瘍形成性膵炎が EUS の判定で偽陽性になったとして、膵癌との鑑別診断の困難性を述べている。このように腫瘍形成性膵炎に対する US や EUS の診断能は総じて低いとする報告が多い⁷⁾。

(1) 腫瘍像

腫瘍形成性膵炎の輪郭と内部構造の 8 因子を膵癌と比較した結果を表 4 に示す。腫瘍の輪郭を表す辺縁不整、境界不明瞭といった所見は膵

トピックス

表 4. EUSによる腫瘍形成性膵炎と膵癌の腫瘍像の比較

EUS findings	MFP n=29	PCA n=77	(%)
Irregular margin(splotch)	97	83	N.S.
Unclear margin	48	49	N.S.
Penetrating duct sign	17	6	N.S.
Ductal structure	34	39	N.S.
Strong echo/comet sign	90	22	**
High echo spot	79	44	**
Echo free space	69	29	**
Heterogenous echo	76	52	*

MFP : mass-forming pancreatitis PCA : pancreatic cancer

N.S. : not significant * : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$

(文献7より引用)

癌と差がみられず、鑑別に用いるのは危険であることがわかる。腫瘍形成性膵炎で有意に高い頻度でみられたEUS所見は、内部構造に関して「strong echo/comet sign」, 「無エコー域 : echo free spaceの散在」, 「高エコー巣 : hyperechoic foci」($P < 0.01$) および「内部不均一 : heterogeneity」($P < 0.05$)の因子であった。「strong echo/comet sign」は腫瘍形成性膵炎の90%と高頻度にみられ、統計学的有意差がみられたが、膵癌の22%にみられることも認識しておかなければならない。echo free spaceは癌にみられる中心壊死とは異なり、辺縁部にも散在してみられていた。腫瘍形成性膵炎における「penetrating duct sign」の出現率は報告によって、10~70%とばらつきがみられる。著者らの検討では出現率は17%であり、前述のERCP所見に呼応していた(表3)⁷⁾。

(2) 膵管像 (表3)

EUSで観察すると、膵癌では腫瘍の尾側膵管の拡張が76%にみられるのに対し、腫瘍形成性膵炎では拡張を伴わない例が56%存在した。これは明らかに膵癌の典型像とは異なっており、これまでの報告と一致する⁷⁾。このようなEUS像の背景としては、ERCP所見で主膵管の限局性狭窄や閉塞を示さない例と膵管狭細型を呈する

例を合わせると約1/3を占めたこと、また、狭窄例に関しては尾側膵管の拡張径が膵癌例より細い傾向を示していたことなどが考えられた。

(3) 胆管像 (表2)

胆管壁構造を、ドレナージ前の層構造の出現率について比較した。膵頭部癌では胆管壁は一層の高エコーとして描出されることが多い(82%)のに対し、腫瘍形成性膵炎では層構造を有する胆管壁肥厚が62%にみられた。前述のとおり腫瘍形成性膵炎では胆管狭窄、黄疸の発症率は共に低い。胆管壁は層構造を呈し易いことになる。腫瘍形成性膵炎では膵癌にみられる進行性の胆管狭窄とは異なり、膵から胆管側への炎症の波及や可逆性狭窄に伴う胆管自体の炎症、浮腫などがこのような超音波像を惹起しているものと推測される。胆管壁の組織像が検討できた例では、いずれも胆管全層におよぶ炎症細胞浸潤と胆管漿膜下層から線維筋層にかけて膵から連続する線維化が壁肥厚の原因となっていた⁷⁾。

4. 膵癌と限局性AIPの鑑別

1) 腫瘍形成性膵炎と限局性AIP

膵癌の診断もしくは疑って手術した症例のうち、術後の検索で良性であった頻度は6~23%

図 1. 膵癌と術前診断した例と腫瘍形成性膵炎、自己免疫性膵炎との関係

と様々な報告がみられる¹²⁾。その多くはAIPの概念が広く認識される前の報告で、これらは膵癌との鑑別が困難なAIPを含む腫瘍形成性膵炎の頻度と考えられる。当センターで膵癌を否定できずに切除した腫瘍形成性膵炎は11名で、このうち組織学的にAIPと診断したのは8名、72%であった^{12, 13)}。Takaseら¹⁴⁾は切除例の病理学的検討で腫瘍形成性膵炎の中の20%がAIPであったと述べている。このようにAIPの中で限局性に腫瘍を形成する頻度は当センターでは26名中10名、38%であり、その他の報告では24~43%とされている¹²⁾(図1)。

AIPの組織像はKawaguchiら¹⁵⁾によって初めて示されたlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) が基本となっている(症例1, 図2)¹⁶⁾。AIPの診断基準は2006年に日本膵臓学会から改定版が示され¹⁷⁾、形態的、病理学的特徴の他、血清IgG4¹⁸⁾の上昇により、本症と診断することが可能である。

限局性AIP以外の腫瘍形成の機序は同じ成因論では説明できないが、急性膵炎ないし慢性膵炎

を背景にpseudocystを生じ、その縮小、吸収、器質化の段階で腫瘍と認識される例が経験される。比較的太いレベルの膵管分枝の閉塞、局所的な循環不全、血管病変の介在などが原因として推察される。須田ら¹⁹⁾は組織学的検討から、慢性膵炎の経過中、蛋白栓、膵石などにより主膵管に狭窄や炎症が惹起され、程度に応じて出血、壊死、膿瘍化、嚢胞化が生じ、その修復機転としてactiveな肉芽組織や線維化が出現し腫瘍を形成する機序を考察している。

2) AIPの超音波像の特徴

AIPの特徴的超音波所見を表5に示す。膵はびまん性腫大を示す“sausage-like”もしくは限局性に腫大した低エコーとなる。時にcomet-like echoes, hyperechoic fociが散在する。CTで典型的とされる“capsule-like rim”は特に限局型においてはUSでこれに相当する所見が描出されることは少ない。EUSでも同様に膵癌との鑑別においてCT, MRI, ERCPなどの画像情報を凌駕することは少ない。

AIPとアルコール性慢性膵炎との大きな違い

トピックス

図 2. 症例 1 74 歳，男性．限局性自己免疫性膵炎
血清IgG4 値：64 mg/dl

造影CTの動脈相ではわずかに造影効果を有する小腫瘍が膵体尾部移行部にみられる (a)．MRIの拡散強調画像では同部位に顕著なhigh signalが検出される (b)．腫瘍は9×8 mmで内部は線維化を伴う多数のリンパ球と形質細胞の浸潤がみられる (H&E staining×2.5) (c)．また，IgG4 陽性の形質細胞が豊富に観察される (IgG4 staining×40) (d)．腫瘍内には閉塞性静脈炎が確認されlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisと診断できる (Elastic-Masson staining×5) (e)． (文献 16 より引用)

は，石灰化や嚢胞形成が少ない点である．AIPは通常の慢性膵炎のような非可逆的で進行性の病態とは異なると考えられている．しかし，報

告されるAIPの症例数の増加に伴い，石灰化や嚢胞形成の合併例がみられるようになってきた．Nakazawaら²⁰⁾は37名のAIPのうち3名で石灰化，

表 5. 自己免疫性膵炎の超音波所見

- ・ Diffuse (Sausage-like) or localized enlargement and hypoechogenicity of the pancreas
- ・ Rarity of calcification, cystic lesions and peripancreatic fluid collection
- ・ Thickened layer structure of the bile duct wall (Secondary sclerosing cholangitis)
- ・ Iso/hypervascularity in the swollen portion of the pancreas
- ・ Attenuation of pancreatic swelling and bile duct wall thickening after steroid therapy
- ・ Multiple hypoechogenic masses in various organs, including the pancreas

(文献 12 より引用)

2 名で嚢胞形成がみられたと述べている。これらの頻度は通常の慢性膵炎ほど顕著ではないが、超音波で comet-like echoes, hyperechoic foci などがみられることから十分起こり得ることで推察される。AIP は症状に乏しいが、病態的には再燃を繰り返していることも考えられ、慢性膵炎への移行には注意を要する。

3) EUS-FNA

膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別には EUS-FNA (EUS-guided fine-needle aspiration) が有用とされ、Wiersema ら²¹⁾ は正診率が 85~96% と高いことを報告している。さらに EUS-FNA によって得られた標本の免疫染色による顕著な IgG4 陽性形質細胞¹⁸⁾ の証明や、組織診による閉塞性静脈炎^{12, 14)} の存在により AIP の確定診断が可能となる。

当センターでは EUS-FNA による細胞診において、免疫染色も可能な cell block 法の有用性を従来の smear 法と比較するため、膵腫瘍の 33 名を対象に、同じ穿刺で得られた検体をもとに RCT (randomized controlled trial) を行った。その結果、通常型膵癌に対するそれぞれの感度、正診率は cell block 法では 92.0%, 93.9% と smear 法の 60.0%, 60.6% よりも高い結果が得られた ($P=0.02$) ($P=0.003$)²²⁾。

Mizuno ら²³⁾ は AIP が疑われた 14 名を対象に EUS-guided trucut biopsy (TCB) の診断能を検討している。その結果、EUS-FNA と EUS-TCB はともに膵癌を否定することが可能で、EUS-TCB では AIP の 8 名をすべて LPSP と診断可能であり、今後、非典型的な AIP の診断の手助けにな

ると述べている。しかし、EUS-FNA では消化管の生検同様、常にサンプリングエラーのリスクがあり、癌を否定する方法論ではないことを認識する必要がある。

画像診断から切除適応と判断した例にも FNA を施行すべきか否かは、播種の危険に対する安全性が確保されない限り結論がだせない。また、血流の豊富な P-NET などは drainage vein も太く、FNA による腫瘍内の頻回な stroke の血行性転移に対する安全性も示される必要がある。根治可能な小膵癌や悪性度が低い腫瘍ほど、画像診断を駆使して穿刺による risk を回避する必要がある。

4) ERCP 下膵液細胞診

われわれは膵癌の腫瘍径による主膵管上皮内進展の特徴と、膵液細胞診の関連を明らかにするために、切除膵癌の pTS1、20 名と、対照として pTS2 以上の 40 名を比較検討した²⁴⁾。その結果、主膵管内進展は pTS1 の 45% にみられたのに対して、対照群では 13% と低く、平均進展長も pTS1 で 11.8mm と対照群の 7.2mm より長かった。膵液細胞診の陽性率は pTS1 群で 70% と、対照群の 50% より高い結果であった。主膵管内進展の頻度と共に細胞診での陽性率が pTS1 で高いことから、小膵癌に対する経乳頭のアプローチによる診断の可能性が示唆された。

また、鑑別診断のための膵液細胞診を、腫瘍形成性膵炎 9 名と膵癌 11 名に対して行い、感度、特異度を検討した。膵液細胞診では、腫瘍形成性膵炎を class IV, V と判定した例はみられなかつ

トピックス

表 6. 腫瘍形成性脾炎に対する造影USの報告例

Author	Year	No. of patients	Contrast agent	Vascular image	Perfusion image Enhancement	Sensitivity	Sensitivity of Enhanced CT (%)
Koito	1997	20	CO ₂ microbubble		Isovascular	95	73
Oshikawa	2002	4	Levovist		Slight	50	
					Moderate	50	
Ozawa	2002	3	Levovist		Mild	33	
					Pronounced	77	
Rickes	2002	41	Levovist			85	
Kitano	2003	7	Levovist	Isovascular 100	Isoperfusion 100	95	89
Sofuni	2005	5	Levovist	Isovascular 80	Isoperfusion 100	87	79

(文献 12 より引用)

たが、class IIIの判定が33% みられた。一方、脾癌ではclass I, IIとした疑陰性例が36% みられた。class IIIの取り扱いが問題になるが、腫瘍形成性脾炎からみた場合、細胞診で癌が疑われては診断に有用とは言えないため、class I, IIのみを正診とすると、感度は67%、特異度は40% と低い結果であった。

脾液細胞診においても、免疫染色が可能なcell block法と従来のsmear法の診断精度を比較するため、脾疾患の170名を対象にRCTを行った。その結果、細胞診上borderline malignancyと判定される率がsmear法では27.1%であったのに対し、cell block法では3.5%まで低下していた($P<0.001$)。また、通常型脾癌に対する感度はcell block法、88.9%、smear法、42.9%と有意にcell block法が高い結果であった($P=0.048$)²⁵⁾。

5. topics

1) 血流の多寡からみた脾癌と限局性AIPの鑑別

AIPの腫大部の血流は、CTやUSの造影による評価では、炎症所見を反映してisovascularないしはhypervascularとして描出され、一般に早期相でhypovascularを呈する脾癌との鑑別診断に役立つとされている¹²⁾。超音波造影剤はcarbon di-

oxide microbubblesから始まりLevovist[®]を経て、現在はSonazoid[®](GE Healthcare AG, Oslo, Norway) が使用されている。

腫瘍形成性脾炎に対する造影USの評価を表6に示す¹²⁾。脾癌の造影所見をhypovascularないしはhypoperfusionとした場合の正診率は、造影USで85~87%であり、CTの73~89%と同等かそれ以上と報告されている。また、このような血流評価はsteroid治療後の効果判定にも有用性が期待される。

AIPの組織所見の特徴として閉塞性静脈炎の存在が挙げられ、リンパ球や形質細胞によって大小様々な静脈の閉塞が確認されるが、動脈系への影響はほとんどみられない^{12, 14)}(症例1, 図2)¹⁶⁾。一方、脾癌の腫瘍部は動静脈を問わず浸潤がみられ、線維化の誘導も顕著である。このような血管浸潤の異なる組織像を背景に、われわれは新たな血流評価を超音波造影剤とcolor-Doppler EUSを組み合わせを試みている。

これまでのcolor-Doppler法は解像度が低く、また、造影剤の使用はblooming artifactを惹起することから両者の組み合わせの相性は悪いものと考えられてきた。近年、directional eFLOW[®](Prosound α10, Aloca Co., Tokyo, Japan)が開発され、Doppler法にもかかわらず、超音波送受信の広帯域化が可能になり、空間分解能および時

図 3. 症例 2 52 歳, 男性. 限局性自己免疫性膵炎 血清IgG4 値: 146 mg/dl

EUSでは膵尾部に低エコー腫瘤を認める (a). Sonazoid® (0.85 ml/body) による造影EUSを tissue harmonic modeで観察すると, 15 秒後にはperfusionされるhypervascularな腫瘤として描出される (b). 腫瘤は20 秒後にはhomogenousにperfusionされ, 30 秒後にeFLOW® modeで観察すると腫瘤内の豊富な血管構築像が描出された (c). (文献 12 より引用)

間分解能が改善された. さらに, 低流速の検出力も向上し, かつblooming artifactも抑えられるようになった. これまでは造影剤を使用する時に組織からのharmonic成分を可能な限り拾わず, 気泡の容積歪み, 共振を描出するcontrast harmonic imagingが用いられていた. そのため画像は若干狭帯域となって粗く, 画質が低下する傾向がみられた. 著者らはEUSを用いて, 背景の画質を低下させないためにtissue harmonicのままで, eFLOW®とSonazoid®とを組み合わせる使用contrast-enhanced color-Doppler EUS (CC-EUS)によってAIPの血管構築の評価を行った.

対象はAIP14 名であり, 膵癌 14 名を対照として, perfusion imagesとeFLOWによる血管構築像を比較した. その結果, perfusion imagingでhomogenous patternを示したのがAIPでは79%であり, 膵癌では43%と低かったが両群間で差はなかった($P=0.05$). すなわち, これまでは膵癌の腫瘍部は造影剤がperfusionし難いことからhypovascularと判定される報告が多かったが, Sonazoid®とEUSによるtissue harmonicでの判定では, 膵癌でも半数近くにhomogenous perfusionがみられた. つぎにheterogenous patternを呈した例を分析すると, まだらにlow echoic areasを呈する例はAIPでは7%であるのに対し, 膵癌では43%と多い結果であった($P=0.04$). Sonazoid®がperfusionしてからeFLOWを用いて血管構築像を評価すると, AIPの86%にfine network vascular patternがみられたのに対し(症例 2, 図 3)¹⁵⁾, 膵癌では全例にこのような所見はみられず, 5 本以下のfew feeder vesselsが確認されるのみであった. 以上の結果からSonazoid®を用いたeFLOW® color modeによるEUSは, 腫瘍の血管構築の描出に優れ, AIPと膵癌の鑑別診断に有用と考えられる.

トピックス

まとめ

膵癌の多くはMDCTによる進展度診断で切除適応が判定される。切除不能で化学療法の適応がある膵癌や質的診断が困難な例にはEUS-FNAによる組織学的診断が有用である。膵癌の鑑別診断では、精度の高いERCP、EUSからみた腫瘍像、胆管像、膵管像の疾患による差異を認識しておくことが重要である。小膵癌や上皮内癌の診断にはERCP関連手技が必要である。また、造影CTの他に、造影USや造影EUSによる血流評価が鑑別診断に有用である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改定委員会：科学的根拠に基づく 膵癌診療ガイドライン 2009 年版。
- 2) 小林 剛, 他：IPMN由来膵癌とIPMN併存膵癌。肝胆膵 61: 445-457, 2010.
- 3) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括。膵臓 18: 97-169, 2003.
- 4) 小林 剛, 他：pT1 膵癌の診断手順とEUSの役割。胆と膵 26: 529-537, 2005.
- 5) Thomas M, et al: Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. Gastrointestinal Endoscopy 46: 17-423, 1997.
- 6) Irie H, et al: Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. AJR Am J Roentgenol 170: 1323-1327, 1998.
- 7) 小林 剛, 他：ERCPとEUSによる腫瘍形成性膵炎の鑑別診断。胆と膵 23: 643-652, 2002.
- 8) 木本英三, 他：慢性膵炎と膵癌の鑑別診断。腹部画像診断 4: 243-251, 1984.
- 9) Lammer J, et al: Pseudotumorous pancreatitis. Gastrointest Radiol 10: 59-67, 1985.
- 10) Rosch T, et al: Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc 37: 347-352, 1991.
- 11) Palazzo L, et al: Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Endoscopy 25: 143-150, 1993.
- 12) Kobayashi G, et al: Autoimmune pancreatitis: with special reference to a localized variant. J Med Ultrasonics 35: 41-50, 2008.
- 13) Kobayashi G, et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis forming a localized mass: a variant form of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 42: 650-656, 2007.
- 14) Takase M, Suda K: Histopathological study on mechanism and background of tumor-forming pancreatitis. Pathol Int 51: 349-354, 2001.
- 15) Kawaguchi K, et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 22: 387-395, 1991.
- 16) Koshita S, et al: Localized autoimmune pancreatitis, 9 mm in size, without strictures of the main pancreatic duct. Gastrointest Endosc 2011.
- 17) Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society: Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis 2006 by the Japan Pancreas Society. J Jpn Pancreas (Suizou) 21: 397, 2006.
- 18) Hamano H, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344: 732-738, 2001.
- 19) 須田耕一, 他：腫瘍形成性膵炎の病理。腹部画像診断 15: 547-555, 1995.
- 20) Nakazawa T, et al: Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. Gastrointest Endosc 65: 99-108, 2007.
- 21) Wiersema MJ, et al: Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 112: 1087-1095, 1997.
- 22) Noda Y, et al: Prospective randomized controlled study comparing cell block method and conventional smear method for pancreatic juice cytology. Dig Endosc 2011.
- 23) Mizuno N: Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. J Gastroenterol 44: 742-750, 2009.
- 24) Takasawa O, et al: Clinicopathological study on the intraductal spread of small pancreatic cancer. J Gastroenterol 42: 957-961, 2007.
- 25) Noda Y, et al: Diagnostic efficacy of the cell block method in comparison with smear cytology of tissue samples obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. J Gastroenterol 45: 868-875, 2010.