

<特集「消化器内科診療の進歩2022～未来に向けて～」>

胆膵疾患における超音波内視鏡診療の進歩

三宅隼人*

京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学

Progress of Endoscopic Ultrasound for Pancreatic and Biliary Tract Diseases

Hayato Miyake

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

近年胆膵疾患診療において超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound; EUS) の有用性が認識されている。空間分解能の高さから他のモダリティと比較して微小な病変の検知に優れており、また通常観察に加えて、専用の超音波造影剤を用いた超音波造影による血流評価、エラストグラフィを用いた硬度評価など併用することで非侵襲的な質的診断が可能である。またEUS-FNA (EUS-guided fine needle aspiration) と呼ばれる専用の穿刺針を用いた目的病変の組織採取も可能で、最近ではEUS-FNB針 (EUS-guided fine needle biopsy) と呼ばれる新たな穿刺針の登場により、より多くの組織採取も可能となっている。更にドレナージや薬剤注入など治療のために組織採取用の穿刺手技を発展させた手技も複数報告されており、今後胆膵疾患におけるEUS診療の更なる発展が期待される。

キーワード：膵臓，胆道，超音波内視鏡，EUS，EUS-FNA.

Abstract

In recent years, the utility of endoscopic ultrasound (EUS) has been recognized in pancreatic and biliary tract diseases. Due to its high spatial resolution, it is superior to other modalities in detecting lesions. Using EUS, we can evaluate the lesions less invasive with combination of B-mode observation, elastography and contrast harmonic imaging. It is also possible to obtain tissue of the target lesions using with EUS-FNA (EUS-guided fine needle aspiration). Recently, we can collect more tissue with new puncture needle called EUS-FNB (EUS-guided fine needle biopsy) needle. In addition, several new EUS techniques for treatment, to which are the application of EUS-FNA procedures, have been reported, such as drainage and drug injection with EUS. We expect further development of EUS techniques in biliary and pancreatic diseases in the future.

令和4年4月25日受付 令和4年5月9日受理

*連絡先 三宅隼人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

mi3ya4ke@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.06.461

Key Words: Pancreas, Biliary tract, Endoscopic ultrasound, EUS, EUS-FNA.

はじめに

近年胆膵疾患診療において、超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound; EUS) の有用性が認識されている。微小病変の検知に優れ、また様々な方法で非侵襲的に目的病変の詳細な評価が可能である。超音波内視鏡下吸引穿刺生検 (EUS guided fine needle aspiration; EUS-FNA) では目的病変の組織採取が可能で、更に各種ドレナージや薬剤注入など穿刺手技を応用した新たな手技も報告され、今後の更なる発展が期待される。本稿では胆膵疾患診療における超音波内視鏡診療の現状について概説する。

診 断

1. EUS通常観察

胆膵領域で主に使用するEUSは内視鏡と超音波観察用のプローブが一体となった専用機であり、EUS専用機のうち、後述する組織採取を含む穿刺手技が可能なのがコンベックス型 (図1) と呼ばれ、リアルタイムに穿刺針の動きを捉

えることができる。

EUSは空間分解能が非常に優れており、早期発見が困難とされるStage0/Iの早期膵癌を対象とした検討では腫瘍を検知できた割合についてCT (Stage0:10%, Stage I:65.8%)・MRI (Stage0:10.9%, Stage I:57.5%)と比較してEUS (Stage0:24.4%, Stage I:92.4%)の優れた診断能が報告されている¹⁾。また不可逆で進行性の病態と考えられている慢性膵炎の初期段階を診断することを企図して2009年に早期慢性膵炎の診断基準が本邦で提唱された。早期の段階で拾い上げ・介入することで慢性膵炎の進行抑制につながることを期待されるが、本診断基準では画像所見としてEUSにより捉えることが可能な膵実質の炎症を反映した微細なEUS所見が採用されている²⁾。その他にもEUSの優れた空間分解能の観点から、本邦における胆膵疾患の各種ガイドラインでは精査、あるいはスクリーニングのためのモダリティとしてEUSの重要性が言及されている。

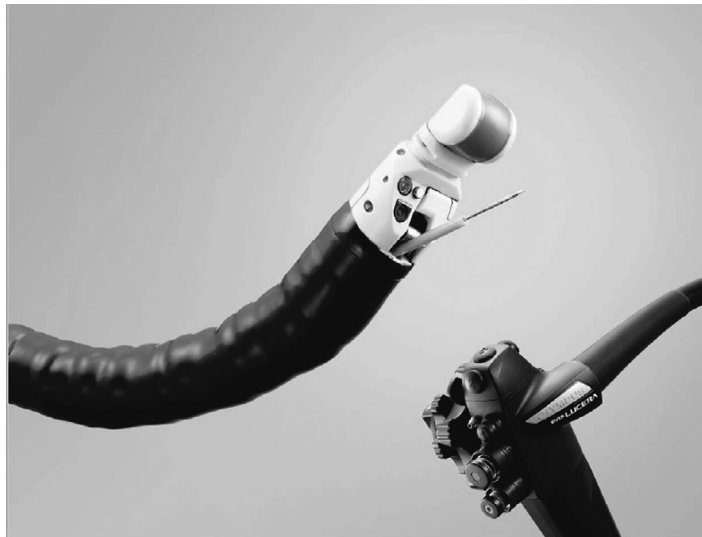


図1 コンベックス型超音波内視鏡 (GF-UCT260)
画像提供：オリンパスマーケティング株式会社

2. EUS エラストグラフィー

組織硬度を画像化し、また定量化を可能とする超音波エラストグラフィーがEUSでも使用可能である。EUSで使用可能なエラストグラフィーにはStrain elastography (SE) とShear wave-elastography (SWE) の2つがある。SEは組織硬度と負の相関関係にある歪みを測定するもので、絶対値ではなく相対的硬度が画像化される。EUS-SEを用いた慢性膵炎における検討では、慢性膵炎のEUS診断基準であるRosemont分類における診断項目の合致数とEUS-SEを用いて測定した膵実質硬度の間に相関関係を認め、慢性膵炎における炎症・線維化の程度をSEが正確に反映している可能性が示唆された³⁾。またメタアナリシスでは膵癌を含む膵腫瘍の良悪性の鑑別に関してEUS-SEは感度95%、特異度67%と報告している⁴⁾。

もう1つのエラストグラフィーであるEUS-SWEは2019年より導入され、SWEの特徴としては剪断波速度を測定することで、SEとは異なり、組織の硬度を絶対値として測定することが可能である。OhnoらはEUS-SWEが自己免疫性膵炎と正常膵との鑑別や、自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の効果判定にも有用であることを報告した⁵⁾。

3. 造影ハーモニックEUS

EUSによる関心領域の血流動態を把握するための方法の1つとして超音波用造影剤を用いた造影ハーモニックEUS (contrast-harmonic EUS; CH-EUS) がある。CH-EUSは体内に投与された超音波用造影剤を超音波が当たった際に発生する二次高調波成分を画像化する手法で、関心領域の経時的な血流動態の評価が可能であり、単なる血流の有無だけでなく、関心領域への経時的な造影変化を捉えることで病変の質的診断に有用である。ソナゾイド[®]は本邦で現在唯一使用可能な超音波用造影剤であり、ペルフルブタンを水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムで安定させたマイクロバブルである。投与直後のvascular phaseから肝クッパー細胞に造影剤が取り込まれた段階のKupffer phaseまで血

流評価が可能である。膵腫瘍性病変に対するCH-EUSを用いた血流評価に関して、血流の多寡を元に4つに分類 (①non-enhancement ②hypo-enhancement ③iso-enhancement ④hyper-enhancement) した検討では、②hypo-enhancementに分類される病変についてはほとんどが膵癌で、hypo-enhancementを呈する病変を膵癌と定義した場合のCH-EUSの膵癌診断に関する感度・特異度はそれぞれ95.1%・89.0%と報告されている⁶⁾。またこの報告では2cm以下の膵癌に対する造影CTの感度・特異度が70.6%・91.9%であったのに対して、CH-EUSでは感度・特異度が91.2%・94.4%と報告されており、CH-EUSの質的診断に関する高い診断能が報告されている。KamataらはEUSで膵嚢胞病変内に描出された結節性病変の粘液塊との鑑別に関して、通常のBモードでの観察とCH-EUSを比較した場合、CH-EUSで特異度 (40% vs 75%)・正診率 (64% vs 84%) が高いことを報告している⁷⁾。CH-EUSによる血流評価についてはエコー輝度の相対的な経時的変化を曲線化し、その曲線の特性を数値化するTIC (time intensity curve) 解析を行うことで客観的・定量的評価も可能である。超音波用造影剤の特筆すべき利点はCT・MRI用造影剤で危惧される腎機能への影響がなく、またアレルギーのリスクも少ないことが挙げられる。しかしソナゾイド[®]は現在消化器疾患において保険適応は肝腫瘍のみであり、胆膵疾患に対する使用は臨床研究として行わざるを得ない。今後の保険適応拡大が期待される。

4. EUS-FNA

専用の穿刺針を用いて組織採取を行うEUS-FNAが保険収載されている。穿刺対象は胆膵疾患から消化管粘膜下腫瘍など多岐に渡る。EUS-FNAを用いた膵癌診断に関するメタアナリシスでは感度・特異度はそれぞれ85%・98%と報告されている⁸⁾。本邦で発売されている穿刺針や穿刺方法なども様々で、どの穿刺針や穿刺方法が最適かということについては定まっておらず、対象病変や目的に応じて術者が適宜選択を行っている。最近では特殊な先端形状の穿刺針が登

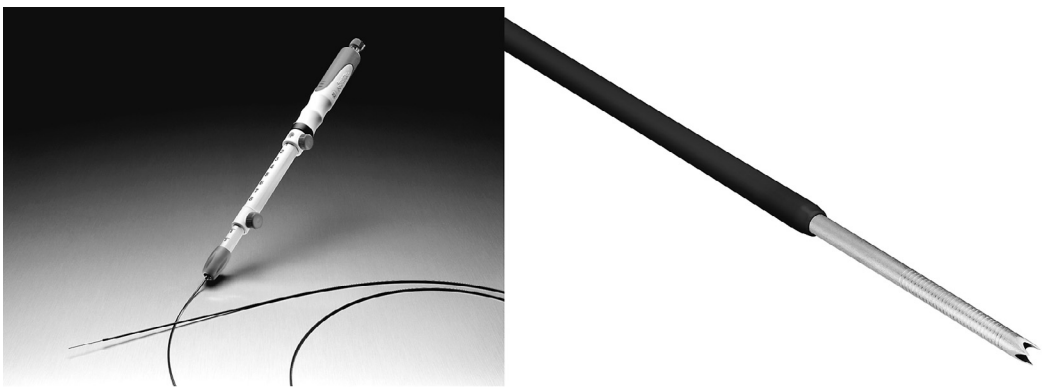
場し、EUS-FNB (EUS guided fine needle biopsy) 針と呼ばれ (図2), 細径針であってもより多くの組織採取が可能であり, 組織採取に関してこれまでのEUS-FNA針と比較してEUS-FNB針の良好な成績が報告されている⁹⁾. 腫瘍組織を用いて, 次世代シーケンサーによる遺伝子変異の検索を行うがん遺伝子パネル検査が本邦で2019年に保険収載され, 今後胆膵悪性腫瘍でも個別化医療の発展が期待されている. EUS-FNA/Bで採取した組織についてもがん遺伝子パネル検査に利用可能で, 膵癌症例の70.1%でEUS-FNA/Bにより採取された組織ががん遺伝子パネル検査に適した検体であったとの報告もある¹⁰⁾. EUS-FNAの偶発症について出血や感染などに加えて, 特徴的なものとして穿刺手技による腫瘍細胞播種 (Needle Tract Seeding; NTS) が挙げられる. 海外ではIPMNに対して他疾患鑑別・良悪性判断のためにEUS-FNAによる嚢胞内容液の回収と得られた検体を用いた嚢胞液解析が行われているが, 本邦では穿刺により腹膜播種を来した症例報告があり¹¹⁾, それ以降積極的に行われていない. 将来的に治癒切除を目的とした外科治療が期待できる胆膵悪性腫瘍症例に対するEUS-FNAではNTSによる再発の危険性を考慮した上で穿刺部位や穿刺方法を検討する必要がある.

治 療

EUS-FNAの穿刺手技を応用した治療手技がこれまでに複数報告されており, 一部は本邦でも保険収載されている.

1. EUS下ドレナージ

EUS下ドレナージは本邦でも保険収載された手技である. 急性膵炎の局所合併症として膵周囲の嚢胞形成や広範な壊死組織貯留が形成されることがしばしばあり, 感染を合併した場合にはしばしば治療に難渋する. 本邦の急性膵炎診療ガイドライン¹²⁾では感染合併例に対して完全に被包化される目安である4週間以上経過してからドレナージを行うことが推奨されている. ドレナージ方法については経皮的ドレナージに加えて, EUSを用いた経消化管的ドレナージが選択肢として記載されている. またドレナージだけで改善しない場合には, 感染コントロールを目的としてNecrosectomyと呼ばれる壊死腔内の感染壊死物質除去が推奨されており, EUS下ドレナージを行った場合には瘻孔を介して消化器内視鏡下に壊死物質の除去も可能である. 急性膵炎局所合併症に対するEUS下ドレナージに関して, 効率的なドレナージと早期に安定した瘻孔形成を可能とする大口径ステントとしてLAMS (lumen apposing metal stent) の使用が



© 2022 Boston Scientific Corporation. All rights reserved.

図2: EUS-FNB針 (Acquire)

画像提供: ボストンサイエンティフィック・ジャパン株式会社

2018年保険承認された。本邦で使用可能なLAMSについてはHot Axiosシステムと呼ばれる拡張デバイスとステントが一体化したものであり、手技の簡略化による安全性の向上も期待される(図3)。

胆道閉塞に対しては経十二指腸乳頭的アプローチが困難な場合にはEUS-BD (EUS-biliary drainage) と総称されるEUS下の胆道ドレナージが選択肢として挙げられ、胃と肝内胆管や、あるいは十二指腸と肝外胆管など胆管と消化管の間に新たな瘻孔形成を行う手技である。手技の難易度が高く、胆汁瘻や消化管穿孔などの重篤な偶発症合併の可能性もあり、経十二指腸乳頭の内視鏡処置やEUS-FNA手技に精通した施設・医師などが実施する推奨されている¹³⁾。またEUS-BDについては専用デバイスがなく、今後安全性の観点から専用デバイスの開発が期待される。また経十二指腸乳頭的アプローチが困難な膵管閉塞症例に対してはEUS下の膵管ドレナージ法としてEUS-PD (EUS-guided pancreatic duct drainage) が選択される場合もある。

2. EUS-FNI

EUS-FNA針を用いて目的病変を穿刺し、治療を目的とした薬剤注入手技をEUS-FNI (EUS-guided fine needle injection) と総称する。慢性膵炎や膵癌などの上腹部臓器疾患に起因する疼

痛に対して、腹腔神経叢や腹腔神経節に対するエタノールなどの神経破壊物質の注入を行うEUS下腹腔神経叢融解術 (EUS guided celiac plexus neurolysis; EUS-CPN)・EUS下腹腔神経節融解術EUS guided celiac ganglia neurolysis; EUS-CGN) の有効性が報告されており、慢性膵炎・膵癌による疼痛コントロールに関してのメタアナリシスでは膵癌患者の80.12%、慢性膵炎患者の59.45%に有効であったと報告されている¹⁴⁾。また抗腫瘍効果を期待して膵神経内分泌腫瘍や膵嚢胞内へのエタノール注入なども報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾が、本邦ではEUS-FNA針に薬剤注入の適応ががないのが今後の課題である。

3. その他

ラジオ波による腫瘍焼灼¹⁵⁾や、放射線治療用金属マーカー留置¹⁷⁾などの新たな手技も報告されており、また上記LAMSを用いた胃排出路閉塞 (gastric outlet obstruction; GOO) に対する超音波内視鏡下胃空腸バイパス術なども本邦より報告されている¹⁸⁾が、やはり本邦では保険承認されておらず、臨床研究として行われている。

おわりに

胆膵疾患診療においてEUSは画像診断から病理検体採取、病理検体採取の穿刺手技を応用した種々の治療手技まで、その用途は多岐にわた

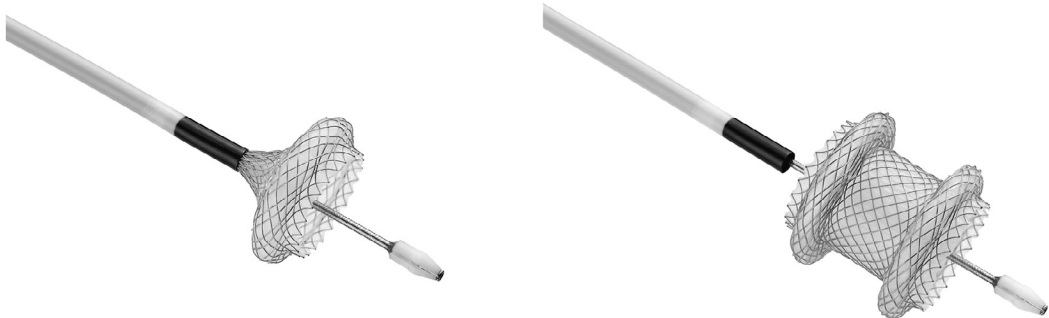


図3：LAMS (Hot Axios)

画像提供：ボストンサイエンティフィック・ジャパン株式会社

り、胆膵疾患診療に欠かすことのできないモダリティとなっている。一方で現状本邦の保険診療内で可能なEUS診療には限界があり、今後保険診療の拡大や新たな専用デバイスの開発によ

る安全性の向上など更なる発展が期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, Hasebe O, Ohtsuka T, Nakamura M, Takenaka M, Kitano M, Kikuyama M, Gabata T, Yoshida K, Sasaki T, Serikawa M, Furukawa T, Yanagisawa A, Shimosegawa T. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 18: 61-67, 2018.
- 2) 入澤 篤. 【慢性膵炎臨床診断基準 2009】診断基準の解説 Rosemont分類と早期慢性膵炎EUS所見. *膵臓*. 24: 685-693, 2009.
- 3) Kuwahara T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Ishikawa T, Kawai M, Suhara H, Takeyama T, Hashizume K, Koya T, Tanaka H, Sakai D, Yamamura T, Furukawa K, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Watanabe O, Ishigami M, Hashimoto S, Goto H. Quantitative diagnosis of chronic pancreatitis using EUS elastography. *Journal of gastroenterology*. 52: 868-874, 2017.
- 4) Mei M, Ni J, Liu D, Jin P, Sun L. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 77: 578-589, 2013.
- 5) Ohno E, Hirooka Y, Kawashima H, Ishikawa T, Tanaka H, Sakai D, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Honda T. Feasibility and usefulness of endoscopic ultrasonography-guided shear-wave measurement for assessment of autoimmune pancreatitis activity: a prospective exploratory study. *Journal of medical ultrasonics (2001)*. 46: 425-433, 2019.
- 6) Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, Murakami T, Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *The American journal of gastroenterology*. 107: 303-310, 2012.
- 7) Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, Imai H, Sakamoto H, Harwani Y, Chikugo T, Chiba Y, Matsumoto I, Takeyama Y, Kudo M. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonogra-
phy for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 48: 35-41, 2016.
- 8) Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 75: 319-331, 2012.
- 9) Facciorusso A, Sunny SP, Del Prete V, Antonino M, Muscatiello N. Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 91: 14-22.e12, 2020.
- 10) Elhanafi S, Mahmud N, Vergara N, Kochman ML, Das KK, Ginsberg GG, Rajala M, Chandrasekhara V. Comparison of endoscopic ultrasound tissue acquisition methods for genomic analysis of pancreatic cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 34: 907-913, 2019.
- 11) 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. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 18: 1323-1324, 2003.
- 12) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会, 高田 忠敬: 急性膵炎診療ガイドライン, 金原出版, 2021.
- 13) 伊佐山 浩通, 中井 陽介, 糸井 隆, 安田 一郎, 河上 洋, 良沢 昭銘, 北野 雅之, 入澤 篤, 湯沼 朗生, 原和生, 岩下 拓司, 藤田 直孝, 山雄 健次, 吉田 雅博, 乾 和郎, 杉山 政則, 安田 健治朗, 窪田 敬一, 高田 忠敬, 日本胆道学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本消化器病学会, 日本膵臓学会, 作成委員会, Delphi法による専門家委員会, 評価委員会, 外部評価委員会. 超音波内視鏡下胆道ドレナージの安全施行への診療ガイドライン:2018. *胆道*. 33: 793-816, 2019.
- 14) Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Digestive diseases and sciences*. 54: 2330-2337, 2009.
- 15) Lakhtakia S. Therapy of Pancreatic Neuroendocrine

- Tumors: Fine Needle Intervention including Ethanol and Radiofrequency Ablation. *Clinical endoscopy*. 50: 546-551, 2017.
- 16) Choi JH, Lee SH, Choi YH, Kang J, Paik WH, Ahn DW, Ryu JK, Kim YT. Clinical outcomes of endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation for pancreatic cystic lesions compared with the natural course: a propensity score matching analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 11: 1756284818759929, 2018.
- 17) Ashida R, Fukutake N, Takada R, Ioka T, Ohkawa K, Katayama K, Akita H, Takahashi H, Ohira S, Teshima T. Endoscopic ultrasound-guided fiducial marker placement for neoadjuvant chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 12: 768-781, 2020.
- 18) Itoi T, Tsuchiya T, Tonozuka R, Ijima M, Kusano C. Novel EUS-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass. *Gastrointestinal endoscopy*. 83: 461-462, 2016.

著者プロフィール



三宅 隼人 Hayato Miyake

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略歴：2010年3月 京都府立医科大学医学部卒業

2010年4月～2011年3月

近江八幡市立総合医療センター 初期研修医

2011年4月～2012年3月

京都府立医科大学附属病院 初期研修医

2012年4月～2015年3月

近江八幡市立総合医療センター 消化器内科レジデント

2015年4月～2019年3月

京都府立医科大学大学院博士課程

2019年4月～2020年3月

市立奈良病院 消化器肝臓病センター 医師

2020年4月～現職

専門分野：胆膵疾患

- 主な業績
1. 三宅隼人, 保田宏明, 提中克幸, 諏訪兼敏, 加藤隆一, 土井俊文, 十亀義生, 阪上順一, 安川覚, 柳澤昭, 水野智恵美, 水野雅之, 伊藤義人. 68Ga-DOTATOC集積を示した腫瘍形成性膵炎の1例. *膵臓*. **32**: 882-890, 2017.
 2. Shibuya H, Hijioka S, Sakamoto Y, Ito T, Ueda K, Komoto I, Kobayashi N, Kudo A, Yasuda H, Miyake H, Arita J, Kiritani S, Ikeda M, Imaoka H, Ueno M, Kobayashi S, Furuta M, Nagashio Y, Murohisa G, Aoki T, Matsumoto S, Motoya M, Azemoto N, Itakura J, Horiguchi S, Yogi T, Kawagoe T, Miyaoka Y, Imamura F, Senju M, Arioka H, Hara K, Imamura M, Okusaka T. Multi-center clinical evaluation of streptozocin-based chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Japan: focus on weekly regimens and monotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. **82**: 661-668, 2018.
 3. 三宅隼人, 阪上順一, 保田宏明, 十亀義生, 高田智規, 提中克幸, 諏訪兼敏, 伊藤義人. 本邦における急性膵炎重症度判定基準の問題点. *胆膵の病態生理*. **35**: 25-28, 2019.
 4. Miyake H, Sakagami J, Yasuda H, Sogame Y, Kato R, Suwa K, Dainaka K, Takata T, Yokota I, Itoh Y. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS one*. **13**: e0209448, 2018.
 5. 阪上順一, 三宅隼人, 香川恵造, 奥田隆, 辻俊史, 原祐, 岩井直人, 岡浩平, 酒井浩明, 服部知恵, 谷口昌史, 小牧稔, 片岡慶正, 十亀義生, 保田宏明, 伊藤義人. 【一般内科医が最小限ここだけは把握しておきたい胆膵診療・治療ガイドラインのミニマムエッセンシャル】慢性膵炎診療ガイドライン2015 慢性膵炎臨床診断基準2019をふまえて. *消化器・肝臓内科*. **9**: 470-476, 2021.
 6. 阪上順一, 香川恵造, 奥田隆, 辻俊史, 原祐, 岩井直人, 岡浩平, 酒井浩明, 服部知恵, 谷口昌平, 小牧稔, 三宅隼人, 十亀義生, 保田宏明, 伊藤義人. 【診療ガイドライン改訂後の膵炎診療】サルコペニア, オステオパシーのマネジメント. *肝胆膵*. **84**: 369-374, 2022.