

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月15日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590881

研究課題名（和文） 新規造影剤ソナゾイドを用いた膵腫瘍の造影超音波内視鏡診断の開発

研究課題名（英文） A evaluation of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography by using a second-generation contrast agent in pancreatic solid tumors.

研究代表者

杉森 一哉（SUGIMORI KAZUYA）

横浜市立大学附属市民総合医療センター・消化器病センター・助教

研究者番号：20448666

研究成果の概要（和文）：新規超音波造影剤ソナゾイドを用いた造影超音波内視鏡検査の膵充実性腫瘍における鑑別診断能を評価する目的で本研究を施行。膵充実性腫瘍 133 例が解析対象となり、造影パターンと組織学的最終診断を対比した結果、膵癌と他の膵腫瘍の鑑別診断能は感度 94%、特異度：89%、正診率 92%と良好な結果であった。ソナゾイドを用いた造影超音波内視鏡は膵腫瘍の鑑別診断に有用であると結論づけた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to evaluate the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography by using a second-generation contrast agent in pancreatic solid tumors. The enhancement patterns were compared with the final diagnosis of a total of 133 pancreatic solid tumors. The sensitivity, specificity, and accuracy of diagnosis based on combinations of enhancement patterns were respectively, 94%, 89%, 92% for pancreatic carcinoma. We conclude that contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography is useful modality for different diagnosis of pancreatic solid tumors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：

キーワード：臨床、画像診断、超音波内視鏡、超音波造影剤

1. 研究開始当初の背景

超音波内視鏡（以下 EUS）は、その高感度な空間分解能のため、消化器疾患の診療に不可欠なものとなってきたが、近年、カラー・パワードプラ機能を搭載した電子走査式 EUS が登場し、さらに超音波造影剤の発展も相俟って、精密な血行動態の評価も可能となってきた。一方、体外式超音波検査では、造影ハ

ーモニック法により、肝、膵、胆嚢および消化管における腫瘍病変の存在、鑑別診断および悪性度評価に重要な役割を担っている。

われわれは体外式超音波を用いて、1999年10月より初代の超音波造影剤であるレボピストを使用し、従来の方法では観察困難であった肝臓癌の腫瘍血管と腫瘍濃染像が容易に観察できることを見出した。造影超音波が

肝臓癌の診断に有用であることを国内では最も早く邦文雑誌（原浩二、沼田和司、他：進行肝細胞癌の診断：Contrast-Enhanced Harmonic Gray-Scale Image (CHGI) と Helical CT, US Angiography との比較 超音波医学：2000;27:1239-1246)と英文雑誌 (Numata K, et al. Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray-scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings. J Ultrasound Med 2001;20:89-98; Numata K, et al. Using contrast-enhanced sonography to assess the effectiveness of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Am J Roentgenol 2001;176:1199-1205)で報告した。一方、EUS では造影 CT あるいは体外式超音波検査にて検出されないような膵小病変の描出が可能であり、さらに、造影 EUS はその小病変の質的診断が行えるという点で重要である。造影 EUS は、もともと通常の血管造影に引き続き CO₂ マイクロバブルを動注して超音波造影を行っていたが、血管造影時に行う必要があり、侵襲的であった。しかし、カラー・パワードプラ機能を搭載した電子走査式 EUS の登場と経静脈的に投与できるレボピストの開発により、造影 EUS の進歩は一気に加速した。超音波造影剤は送信信号により共振あるいは破壊されたときに、強いエネルギーが生じ、血流が存在する場合に認められる周波数偏位と同様の現象が出現する。この現象を擬似ドプラ信号と言ひ、カラーあるいはパワードプラモードにおいて血管内に存在する造影剤が血流信号を増強することとなり、血行動態評価が行いやすくなった。われわれは膵腫瘍性病変に対してレボピストを用いた造影 EUS を行ひ、その有用性について報告した (杉森一哉、沼田和司、田中克明、電子ラジアル式超音波内視鏡を用いた膵腫瘍性病変の診断—color Doppler 法による血流評価。2007 年、第 73 回日本消化器内視鏡学会総会、シンポジウム 6)。しかし、レボピストは血流信号を発生させるために高音圧を必要とするため、低音圧を使用する EUS には限界があり、高音圧を発生できる体外式超音波と同等に腫瘍血管や腫瘍濃染像の観察は困難であった。

2007 年 1 月に本邦で第二世代超音波造影剤であるソナゾイドが肝腫瘍に対して認可された。ソナゾイドは低音圧にて 2 次高調波を発生するため、低音圧を利用する EUS でさらに精密な血流評価が可能となると予想される。胃、十二指腸に取り囲まれている膵臓は消化管内の空気により超音波が著明に減衰するため、体外超音波検査では死角が出来やすく全膵をくまなく観察することは困難なことが多い。その点、EUS は胃、十二指腸内

から隣接する膵臓を空気の影響を受けることなく至近距離から鮮明な画質で観察することが可能であり、膵臓の超音波観察において体外式超音波検査より advantage が高い。この EUS の解剖学的利点を最大限に生かしつつ、電子走査式 EUS および第二世代超音波造影剤ソナゾイドの特性の組み合わせで、新しい膵腫瘍の超音波診断の確立することは膵癌の早期診断、膵腫瘍の質的診断において臨床的に非常に意義の高いことと考えられた。

ソナゾイドを用いた造影 EUS 診断についての学術的報告は当時、まだされておらず、ソナゾイドは世界に先がけて本邦で承認された超音波造影剤であり、この advantage を生かす上からも取り急ぎ本研究を開始する意義は高いと考えられた。そして、膵腫瘍、特に早期診断が困難とされる膵癌の診断能の向上が期待される点で clinical impact は非常に高く、患者様へ貢献することが出来ると考えられた。

しかしながら、ソナゾイドは肝腫瘍以外の診断目的や EUS での使用に対して保険適応がなく、ソナゾイドを用いた膵腫瘍に対する造影 EUS 診断法について研究するためには、研究費の獲得が必要であった。

2. 研究の目的

第二世代超音波造影剤ソナゾイドを用いた造影 EUS を膵癌、膵内分泌腫瘍ほか膵腫瘍の症例に施行し、その超音波 B-mode 所見と腫瘍血管の性状、腫瘍濃染の性状を分類し、切除術もしくは生検で得られた病理組織標本と対比させ、造影 EUS の新しい診断法を立案する。

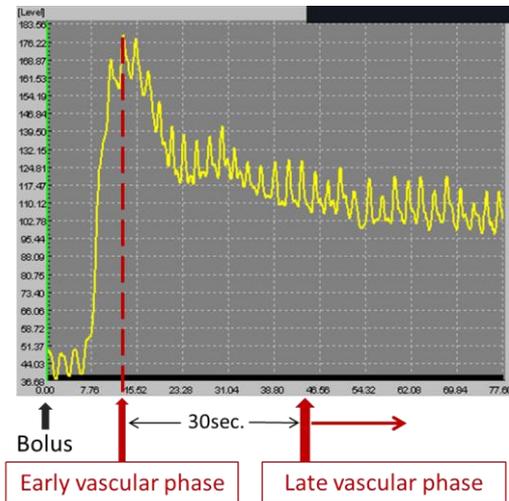
3. 研究の方法

研究期間内に膵充実性腫瘍に対する EUS を行う予定の患者より文章による承諾を取り、ソナゾイドを用いた造影ハーモニック EUS を施行した。

使用機器であるが、超音波内視鏡には GF-UE-260 (オリンパス) を、超音波観測装置には ProSound α -10 を用いた。まず、fundamental B-mode による詳細な観察を行い膵腫瘍の存在部位および範囲、造影前の US 所見を評価。次に、mode を Extended pure harmonic detection (ExPHD) mode に切り替え、B-mode で観察した病変を target に 0.015ml/kg のソナゾイドを経静脈的 bolus 投与し、腫瘍内外の造影効果を動画で記録した。造影後の時相の定義を腫瘍内の造影効果がピークに達した点を早期相、ピークより 30 秒以降を後期相とした (図 1)。また、造影効果を腫瘍内のエコーレベルが周囲の正常膵より高エコーのものを hypervascular、当エコーのものを isovascular、低エコーのものを hypovascular とし、早期相を

hypervascular と isovascular、hypovascular の 3 段階に、後期相を hypervascular から isovascular と hypovascular の 2 段階に分類し、3x2 の造影パターンを定義した。検査時に記録した動画を読影し、この造影パターンの何れかに分類し、各膵腫瘍の最終診断と対比した。

(図 1) 造影後時相の定義



4. 研究成果

133 例の膵充実性腫瘍が解析対象となった。それらの最終診断は膵癌 (PC) が 87 例、自己目値規制膵炎 13 例を含む慢性膵炎 (CP) が 21 例、神経内分泌腫瘍 (NET) が 15 例、膵転移 (MET) が 9 例、膵内副脾が 1 例であった。膵転移の原発巣の内訳は腎癌が 2 例、肺小細胞癌、肺腺癌、胃癌、大腸癌、悪性リンパ腫、悪性線維性組織球腫が各々 1 例ずつであった。読影によって振り分けられた造影パターンは想定していた 6 パターンのうち 4 パターンに分類された (表 1)。

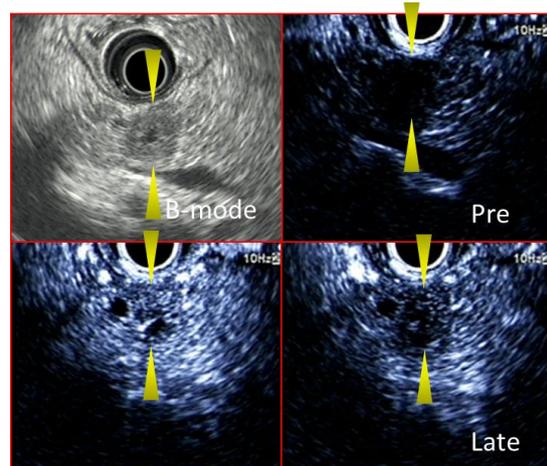
(表 1) 造影パターンと最終診断の対比

Vascular pattern (early vascular /late vascular)	Diagnosis				
	PC (n=87)	CP (n=21)	NET (n=15)	Met (n=9)	AS (n=1)
Hyper / hyper or iso	0% (0)	0% (0)	73% (11)	22% (2)	0% (0)
Iso / hyper or iso	6% (5)	95% (20)	27% (4)	33% (3)	100% (1)
Iso / hypo	38% (33)	5% (1)	0% (0)	44% (4)	0% (0)
Hypo / hypo	56% (49)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

Percentage (number of tumors)

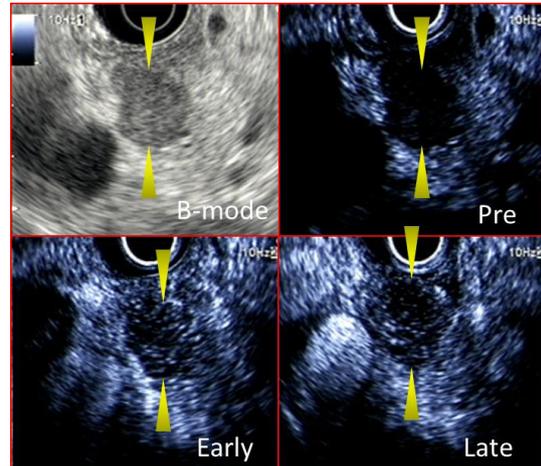
膵癌のうち造影早期相と後期相のパターンが hypovascular、hypovascular を呈するものが 56% (図 2)、isovascular、hypovascular を呈するものが 38% (図 3) であり、94%が後期相で hypovascular を呈していることが判明した。

(図 2) 膵体部癌の造影エコー図



早期相で isovascular、後期相で washout し hypovascular を呈していた。

(図 3) 膵体部癌の造影エコー図



早期相、後期相の何れも hypovascular を呈していた。

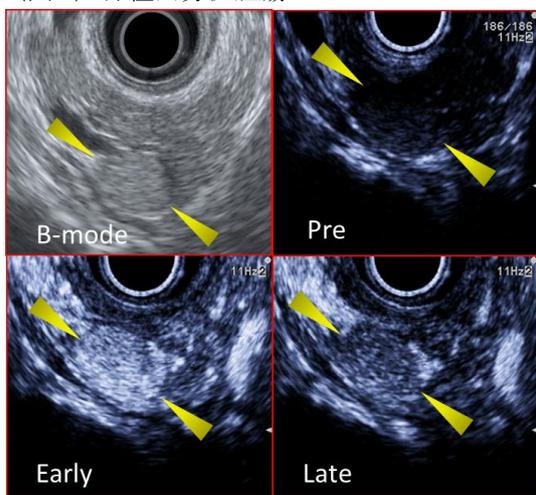
造影後期相で hypovascular を呈する腫瘍が膵癌と診断した場合のその他膵腫瘍との鑑別診断能を評価した結果、感度 94%、特異度 89%、正確度 92%、陽性適中率 94%、陰性適中率 91%、 $p < 0.001$ (Fisher exact test) と良好な結果であった (表 2)。

(表 2) 膵癌とその他膵腫瘍の鑑別診断能

Vascularity in the late vascular phase	Diagnosis	
	PC	Others
Hypo	82	5
Hyper or iso	5	41

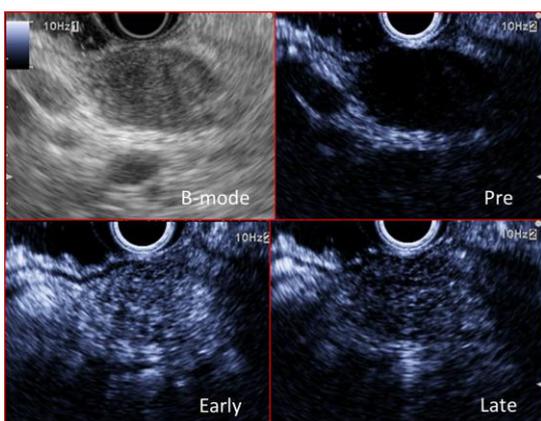
神経内分泌腫瘍の 73% が早期相で hypervascular を呈し後期相でも造影効果が持続し (図 4)、慢性膵炎の 95% が早期相で isovascular で後期相でも isovascular を呈し (図 5)、何れも特徴的な造影パターンと考えられた。膵転移は各々の原発巣の性質を反映し、様々な造影パターンを呈していた。

(図 4) 神経内分泌腫瘍



早期相より hypervascular を呈し、後期相においても hypervascular を呈していた。

(図 5) 慢性膵炎



早期相、後期相とも isovascular を呈していた。

次に、分化度の病理組織診断がついている膵癌 53 例を対象に造影パターンとの関係性を評価したが、関連性はなかった (表 3)。

(表 3) 膵癌の分化度と vascular pattern の対比

Vascular pattern (early phase/late phase)	Differentiation of the PC	
	Differentiated type (n=36)	Poorly differentiated type (n=17)
Iso / hyper or iso	1	0
Iso / hypo	18	5
Hypo / hypo	17	12

以上の結果より造影ハーモニック EUS は EUS そのものの高い病変検出能と分解能に加えて、腫瘍の血流パターンによる質的な情報を提供し、膵腫瘍の診断に有用であると結論づけた。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 3 件)

① 杉森一哉, 金子卓, 手塚瞬, 亀田英里, 三輪治生, 國司洋佑, 高蓮浩, 沼田和司, 田中克明, 前田 慎: 膵腫瘍性病変における造影 EUS の検討. 第 82 回 日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2011, 10.

② 杉森一哉, 金子卓, 三輪治生, 田邊暢, 沼田和司, 田中克明, 前田 慎: 膵腫瘍に対する造影ハーモニック超音波内視鏡の検討—膵癌とその他膵腫瘍の vascular pattern による鑑別診断—. 第 83 回 日本消化器内視鏡学会総会, 東京東京, 2012, 5.

③ 杉森一哉, 金子卓, 三輪治生, 高蓮浩, 田邊暢, 沼田和司, 田中克明, 前田 慎: Contrast-enhanced harmonic EUS による膵腫瘍の鑑別診断能に関する検討. 日本超音波医学会 第 85 回学術集会 ワークショップ 1 超音波内視鏡の進歩—診断と治療への応用—, 東京, 2012, 5.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉森 一哉 (SUGIMORI KAZUYA)
横浜市立大学附属市民総合医療センター・消化器病センター・助教
研究者番号: 20448666

(2) 研究分担者

沼田 和司 (NUMATA KAZUSHI)
横浜市立大学附属市民総合医療センター・消化器病センター・准教授
研究者番号: 50237799

(3) 連携研究者

金子 卓 (KANEKO TAKASHI)
横浜市立大学附属市民総合医療センター・消化器病センター・助教
研究者番号: 70588152