

図1 P-NETの典型的な画像所見

- a: 腹部US. 膵体部に類円形の内部均一な低エコー腫瘤像を認める。
 b: 腹部CT (膵実質相). 腫瘤は早期濃染を示している。
 c: 腹部MRI (上段: T2WI, 下段: DWI). 腫瘤はT2WIで淡いhigh intensityを呈し(白矢印), DWIで拡散低下を認める(黒矢印).
 d: MRCP. 膵管には異常を認めない。
 e: 切除標本. 9 mmのNET G1であった。

の造影効果を診断する必要がある。主膵管への影響は少ないが、腫瘍径が大きいあるいは主膵管近傍に発生した腫瘍では主膵管に圧排所見を示すことがある⁴⁾。

一方、NET G2やNECなど腫瘍の悪性度が高い場合には、境界不明瞭、辺縁が結節状、早期濃染を示さないなどの非典型的所見を示すことが多く⁵⁾、さらには主膵管の狭窄あるいは閉塞を示したり、主膵管内に穿破し腫瘍栓を形成する例もある^{4,6)}。

3 自験P-NETの画像所見

1997年4月から2013年3月までに当セン

ターにて経験したP-NET59例のうち、外科切除術を行った39例(NET G1 20例, NET G2/NEC 19例)の画像所見について表1に示す。NET G1では類円形、辺縁整、内部エコー均一の所見を呈していたのが17例(85%)であり、造影CTでは指摘困難であった1例を除く全例で早期濃染を示していた。一方、NET G2/NECでは非類円形、辺縁不整、内部エコー不均一などいずれかの非典型所見を呈していたのが15例(79%)であり、造影CTにて早期濃染を示さず遅延濃染を示したのが5例(26%)、主膵管の狭窄、閉塞あるいはかに爪様の所見を認めたのが6例(32%)であっ

表1 自験例におけるP-NETの画像所見

		NET G1 (n=20)	NET G2/NEC (n=19)
形態	類円形	18 (90%)	8 (42%)
	非類円形	2 (10%)	11 (58%)
辺縁	整	19 (95%)	7 (37%)
	不整	1 (5%)	12 (63%)
内部エコー	均一	18 (90%)	9 (47%)
	不均一	2 (10%)	10 (53%)
嚢胞変性	有	5 (26%)	7 (35%)
	無	14 (74%)	13 (65%)
造影態度	早期濃染	19 (95%)	13 (68%)
	遅延濃染		5 (26%)
	指摘困難	1 (5%)	
MRI T2WI	high	13 (65%)	7 (37%)
	iso	4 (20%)	10 (53%)
DWI	high	9 (45%)	9 (47%)
	iso	4 (20%)	3 (16%)
膵管所見	所見なし/圧排	20 (100%)	10 (63%)
	主膵管内透亮像		2 (11%)
	途絶/狭窄		4 (21%)

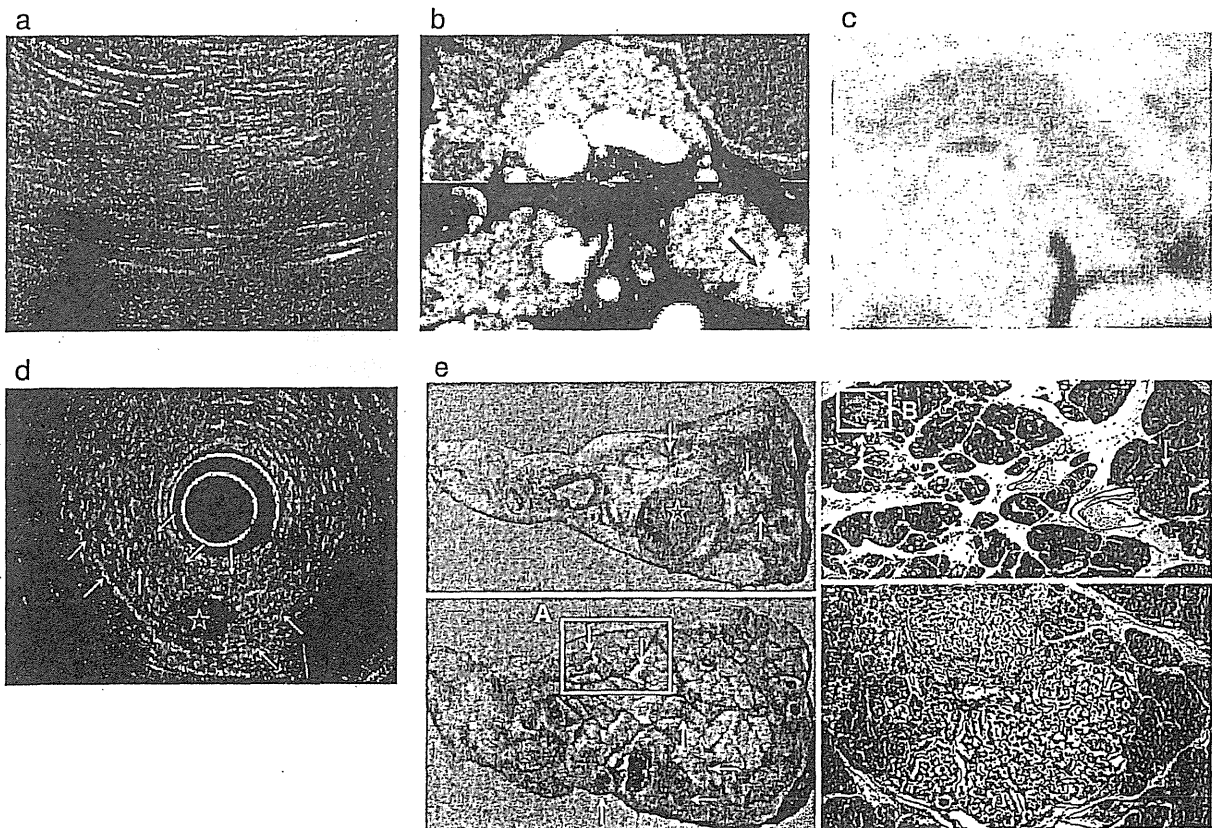


図2 多発P-NETの1例

- a: 腹部US. 膵尾部に低エコー腫瘍像を認める。
 b: 腹部CT (膵実質相). 膵尾部に早期濃染を示す腫瘍性病変を認める(黒矢印)が, その他に明らかな病変を認めない。
 c: 腹部MRI (DWI). 膵尾部腫瘍は拡散低下を示している。
 d: EUS. US/CT/DWIで指摘した腫瘍(☆)の他に多数の低エコー腫瘍像を認め(白矢印), P-NETの多発病変と判断した。
 e: 切除検体(左上段: 主病変の切除標本, 左下段: 主病変より膵頭側の切除標本, 右上段: Aのルーペ像, 右下段: Bのルーペ像). 主病変(☆)は11 mmのNET G1であったが, 周囲膵内にも径1~3 mmのmicroadenomaが多発していた(白矢印). MEN-1型に合併した多発P-NETであった。

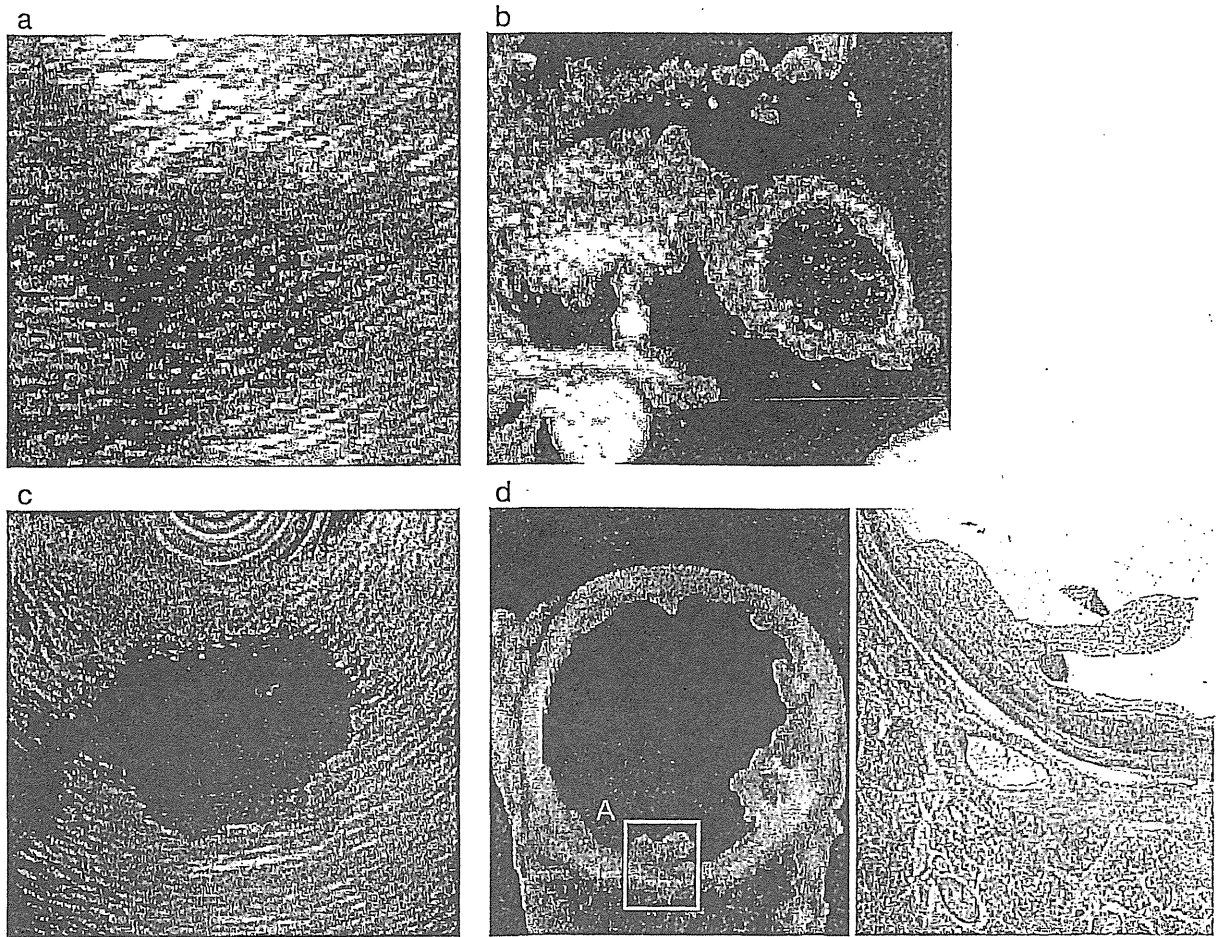


図3 嚢胞変性を伴うP-NETの1例

- a: 腹部US. 膵尾部に嚢胞性病変を認める.
 b: 腹部CT (臍実質相). 嚢胞壁にわずかに造影効果を認めるが, 明らかな壁肥厚は認めない.
 c: EUS. 嚢胞の辺縁に不均一な肥厚所見を認め, 充実性腫瘍の嚢胞変性と診断する.
 d: 切除検体(左: 切除標本, 右: Aのルーペ像). EUSで指摘した壁肥厚部に腫瘍成分を認める. 32 mmのNET G1であった.

た. MRIのT2WIはNET G1の13例(65%)でhigh intensityを示したのに対し, NET G2/NECでは7例(37%)に留まっており, T2WIの所見はP-NETの悪性度に相関する可能性が示唆される. 一方, 嚢胞変性はNET G1の5例(26%), NET G2/NECの7例(35%)であり, 悪性度による差を認めていない.

4 P-NETのEUS診断

EUSは局所分解能に優れ, 膵の小病変の指摘や鑑別診断に有用な検査法であり⁷⁾, P-NETの指摘率は95%と報告されている⁸⁾. 特に, US, CTにて指摘困難な小さなP-NET

の存在診断にはEUSが最も優れる. このため, 多発病変の少ないP-NETに対しては主病変以外の膵実質の詳細な観察が求められ, EUSを行う必要がある(図2). また, 嚢胞変性を伴うP-NETではしばしば嚢胞性膵腫瘍との鑑別診断を要する. その診断に際してもEUSの有用性は高く, 腫瘍辺縁の充実部を壁肥厚あるいは隆起として捉えることがポイントとなる(図3)⁹⁾.

さらに, 最近では第二世代の超音波造影剤であるSonazoidを用いた造影EUSが注目されており, 造影EUSによるP-NET診断の感度・特異度は79%, 90%と報告されてい

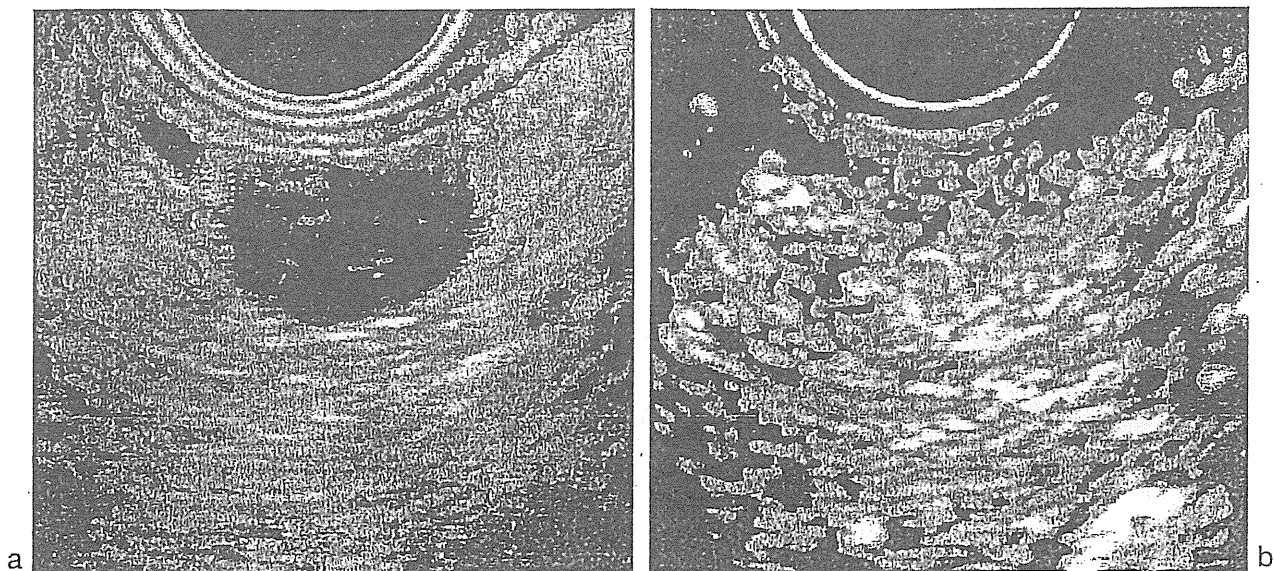


図4 P-NETの造影EUS所見

- a: 非造影. 膵体部に類円形の低エコー腫瘤像を認める.
 b: 造影剤注入16秒後. 腫瘤は周囲膵に比較して濃染している.

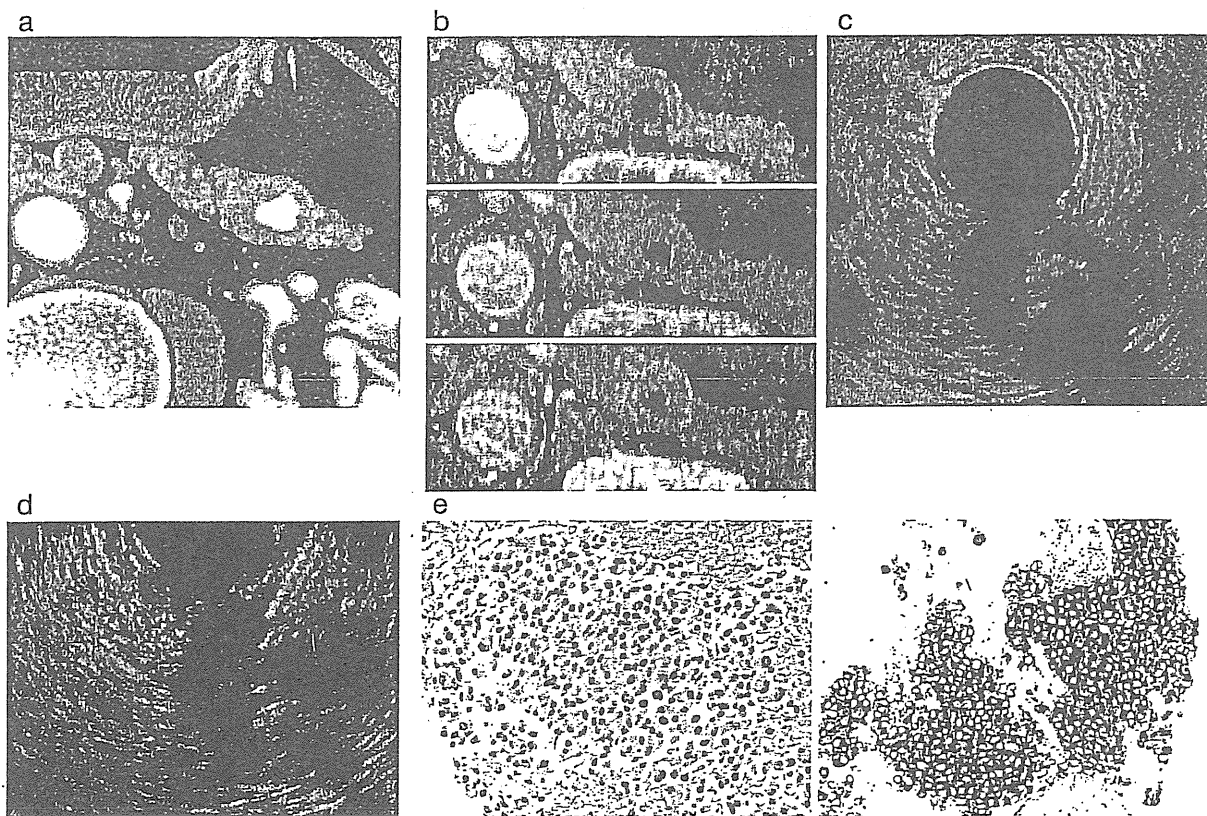


図5 EUS-FNAにて診断し得た非典型P-NETの1例

- a: 造影CT (膵实质相). 膵尾部に造影効果に乏しい石灰化を伴う腫瘤像を認める.
 b: 造影MRI (上段: 膵实质相, 中段: 門脈相, 下段: 平衡相). 腫瘤は早期濃染を示さず遅延濃染を示している.
 c: EUS. 膵尾部に辺縁やや不整で中心に石灰化を伴う低エコー腫瘤像を認める. EUS上はSPN, P-NET, 腫瘤形成性膵炎, 膵外リンパ節などを疑う.
 d: EUS-FNA. EchoTip 19G (COOK), NA 200H 22G (OLYMPUS)にて計4回穿刺した.
 e: FNA検体 (左: HE染色, 右: synaptophysin染色). HE染色にて偏在する小型の核を有する細胞集塊を認める. 免疫染色ではchromogranin Aは判定困難であったが, synaptophysinは陽性, CD10・CD56・ β -cateninは陰性であり, P-NETを疑った. 切除検体にてchromogranin A陽性を確認し, P-NET (NET G2)と最終診断した.

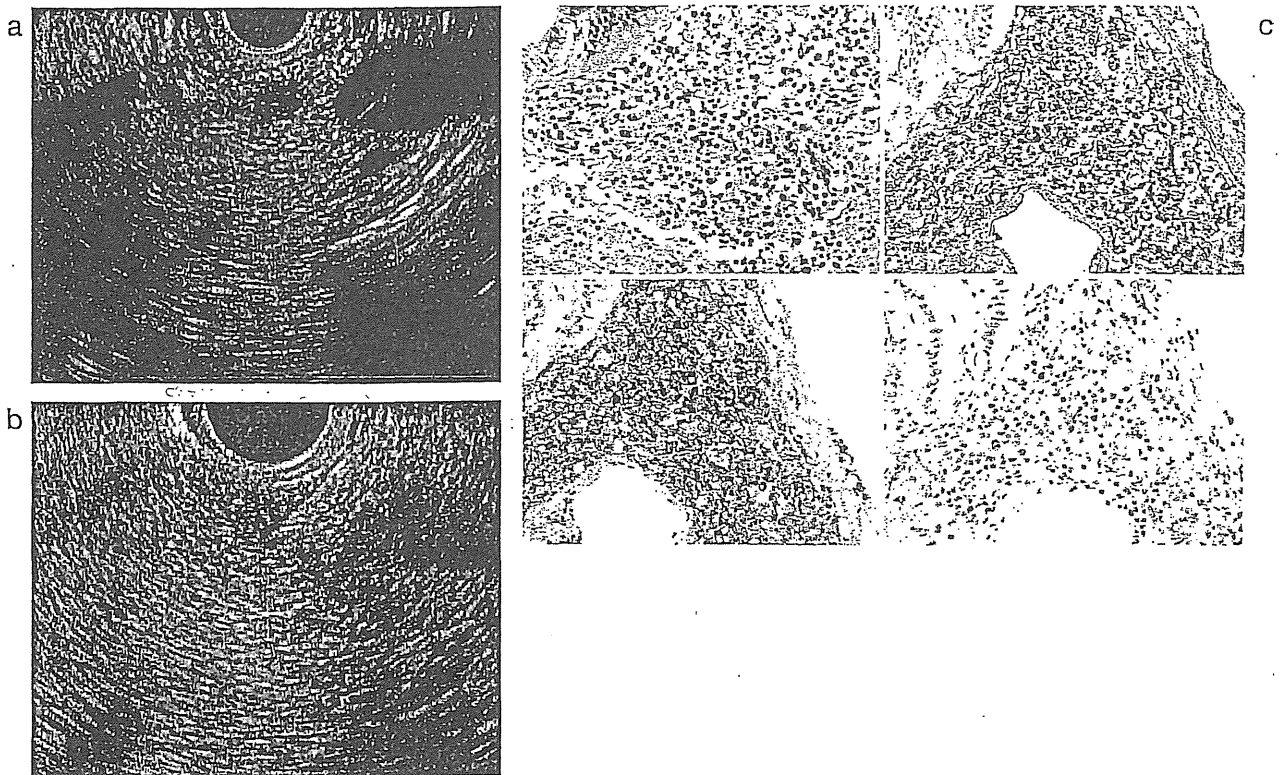


図6 small P-NETに対するEUS-FNA

- a : EUS. 膵体部に径6 mmの低エコー腫瘤像を認める。
 b : EUS-FNA. EchoTip 22G (COOK)にて3回穿刺した。
 c : FNA後の組織検体(左上段: HE染色, 右上段: chromogranin A染色, 左下段: synaptophysin染色, 右下段: Ki-67染色). HE染色にてクロマチンに濃染する小型の類円形核を有する細胞を認め, 免疫染色にて chromogranin A・synaptophysin 陽性, vimentin・CD10・ β -catenin 陰性を確認し, P-NETと診断した. Ki-67 indexは2%未満であった。

る(図4)¹⁰⁾。

5 P-NETのEUS-FNA診断

P-NETと類似の画像所見を呈する疾患としてはSolid pseudopapillary neoplasm (SPN), 膵内副脾, 転移性膵腫瘍(腎癌など)があり, 時に通常型膵癌との鑑別を要することもある¹¹⁾。したがって, 画像診断のみではこれらの鑑別を誤る場合があり, 組織学的な確定診断を行うことが望まれてきている(図5)。特に, EUS-FNAは小さな病変に対しても施行可能であり(図6)¹²⁾, EUS-FNAによるP-NETの正診率は90%^{12~15)}, EUS-FNAと造影EUSの組み合わせでは感度100%, 特異度93%と極めて良好な成績が報告されている¹⁰⁾。さら

に, 2010年4月からEUS-FNAの手技が保険収載されたことにより, 本邦でも急速に普及してきている。

最近の話題として, EUS-FNAによってP-NETの悪性度診断が可能か否かが注目されている。FNA検体にて測定したKi-67 indexと切除後標本のKi-67 indexを比較した検討によると一致率は70~80%と報告されている^{16,17)}。自験例での検討結果を表2に示すが, EUS-FNAのKi-67 indexと切除検体のKi-67 indexの一致率は71% (10/14)であった。不一致であった4例の内容は, 3例がFNA検体でNET G1であったが切除検体でNET G2であり, 残りの1例はFNA検体でNET G2であったが切除検体でNECと診断

表2 FNA検体と切除検体のWHO分類の比較

局在	腫瘍径 (mm)	NET G1 (n=20)		NET G2/NEC (n=19)		
		Ki-67 index (%)	WHO分類	Ki-67 index (%)	核分裂像 (/10HPF)	WHO分類
1	尾部	26	4.9%	G2	17.9%	G2
2	体部	6	2.1%	G1	1.5%	G1
3	体部	12	1%以下	G1	2%以下	G1
4	頭部	3.5	2%以下	G1	2%以下	G1
5	尾部	6	1%以下	G1	1.3%	1未満
6	体部	50	40%	NEC	50%	15
7	尾部	20	1%以下	G1	2%以下	1
8	体部	9	1%以下	G1	2%以下	1
9	尾部	18	1%以下	G1	2.5%	1未満
10	体部	9	1.0%	G1	2.0%	2未満

11	頭部	25	1.0%	G1	4.0%	G2
12	体部	20	2%以下	G1	5.8%	1未満
13	尾部	15	0.99%	G1	3.2%	1
14	体部	36	10%	G2	24%	5

された。EUS-FNAの悪性度診断については今後も症例を集積し検討していく必要がある。

一方、EUS-FNAの偶発症については注意が必要である。P-NETは血流の多い腫瘍であり、穿刺による腫瘍内外での出血やこれに起因する膵炎の危険性が考えられる。EUS-FNAの偶発症は0~2%と低値ではあるが¹⁸⁾、リスク因子に関する検討ではP-NETがそのひとつとしてあげられており¹⁹⁾、FNAの際には慎重な施行と術後の注意深いfollowが重要と考える。

文 献

1) 伊藤鉄英, 田中雅夫, 笹野公伸, 他: 日本における膵内分泌腫瘍の疫学. 膵臓 23 : 654-659, 2008
 2) Sundin A : Imaging of neuroendocrine tumors. Expert Opin Med Diagn 6 : 473-483, 2012
 3) Brenner R, Metens T, Bali M et al : Pancreatic neuroendocrine tumor : added value of fusion of T2-weighted imaging and high b-value diffusion-weighted imaging for tumor detection. Eur J

Radiol 81 : e746-749, 2012
 4) 関誠, 二宮栄司, 太田博俊, 他: 膵管造影による膵内分泌腫瘍の主膵管像の特徴—浸潤性膵管癌との鑑別を中心に—. 膵臓 16 : 438-447, 2001
 5) Tatsumoto S, Kodama Y, Sakurai Y et al : Pancreatic neuroendocrine neoplasm : correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. Abdom Imaging 38 : 358-366, 2013
 6) 金子真紀, 真口宏介, 高橋邦幸, 他: 膵神経内分泌腫瘍 (NET) の術前診断—内視鏡. 外科 8 : 825-830, 2011
 7) 真口宏介: 胆膵画像診断の最先端. 日消誌 105 : 17-25, 2008
 8) Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H et al : Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. Gastrointest Endosc 71 : 951-959, 2010
 9) 真口宏介, 小山内学, 瀧沼朗生, 他: 膵腫瘍の超音波診断. Jpn J Med Ultrasonics 37 : 425-433, 2010
 10) Kitano M, Kudo M, Yamao K 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
- 11) 加藤隆佑, 真口宏介, 高橋邦幸, 他 : 膵内分泌腫瘍 (pNET) の画像診断. *胆と膵* 32 : 201-207, 2011
 - 12) Uehara H, Ikezawa K, Kawada N et al : Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 26 : 1256-1261, 2011
 - 13) Atiq M, Bhutani MS, Bektas M et al : EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience. *Dig Dis Sci* 57 : 791-800, 2012
 - 14) Chatzipantelis P, Salla C, Konstantinou P et al : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. *Cancer* 114 : 255-262, 2008
 - 15) Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G et al : Pancreatic endocrine tumors: a large single-center experience. *Pancreas* 38 : 936-940, 2009
 - 16) Larghi A, Capurso G, Carnuccio A et al : Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 76 : 570-577, 2012
 - 17) Piani C, Franchi GM, Cappelletti C et al : Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours : an opportunity for pre-operative grading. *Endocr Relat Cancer* 15 : 175-181, 2008
 - 18) 糸川文英, 糸井隆夫, 祖父尼淳, 他 : 膵疾患におけるEUSの役割. *肝胆膵画像* 14 : 141-152, 2012
 - 19) Katanuma A, Maguchi H, Yane K et al : Factors Predictive of Adverse Events Associated with Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of Pancreatic Solid Lesions. *Dig Dis Sci*, 2013

*

*

*

残された課題

—IPMNの経過観察法について—

真口 宏介

膵 臓

Vol. 28 No. 2 2013

日 本 膵 臓 学 会

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医学研究院臨床・腫瘍外科
TEL 092-643-7585 FAX 092-643-7586

〔特集〕 IPMN 国際診療ガイドライン 2012 の解説と残された課題

残された課題

—IPMN の経過観察法について—

真口 宏介*

要旨：ガイドラインの改訂により，分枝型 IPMN の手術適応が控えめとなったが，併存膵癌の問題が浮上してきた。従って，経過観察には IPMN 病変の悪性化の監視と併存膵癌の早期診断を行う必要がある。

分枝型 IPMN の経過観察法としては，拡張分枝径別に MRI と EUS を中心とした 3~6 ヶ月毎の follow-up が推奨されているが，“high-risk stigmata” を有さない例の経過観察成績では進展率 0~17.8%，悪性率 0~2.6% と低く，短期間での検査は必要としない。一方，併存膵癌の早期診断には短期間での経過観察を要する。

「分枝型 IPMN の前向き追跡調査」では，6 ヶ月後 CT，12 ヶ月後に MRCP と EUS を行い，これを 6 ヶ月毎に繰り返す経過観察法とした。

IPMN の自然史のさらなる解明と併存膵癌の早期診断法を明らかにすることが課題である。

索引用語：IPMN 経過観察 併存膵癌 MRI EUS

はじめに

IPMN については，2006 年に国際診療ガイドライン(以下ガイドライン 2006)^{1,2)}が報告され，診断および治療戦略について一定の方向性が示され，2012 年には改訂版(以下ガイドライン 2012)^{3,4)}が報告された。

今回の改訂の注目点は，主膵管型，分枝型に混合型を加えて 3 分類としたこと，主膵管型を広く拾い上げるために主膵管拡張を 5mm まで下げ，5~9mm を “worrisome feature”，10mm 以上を “high-risk stigmata” に分けたこと，分枝型にも “high-risk stigmata” と “worrisome feature” の 2 段階を推奨し，従来の切除適応であった拡張分枝径 3cm を超えても EUS を行い，結節を認めない場合には経過観察して良いとしたこと，などが挙がる。悪性度の高いとされる主膵管型あるいは混合型を手術適応とし，悪性度の低い分枝型の手

術適応を控えめとしたものである。

一方，IPMN の背景膵は通常型膵癌(以下膵癌)の high-risk であることが本邦から報告され⁵⁾，膵癌診療ガイドライン⁶⁾にも記載された。

従って，経過観察例に対しては，IPMN 自体の悪性化の監視とともに IPMN とは別の部位に発生する膵癌の早期診断を行い得る経過観察法を実施していく必要がある^{7,8)}。

その方法としての適切な画像診断法，検査間隔については判っていない。正に“残された課題”の一つである。

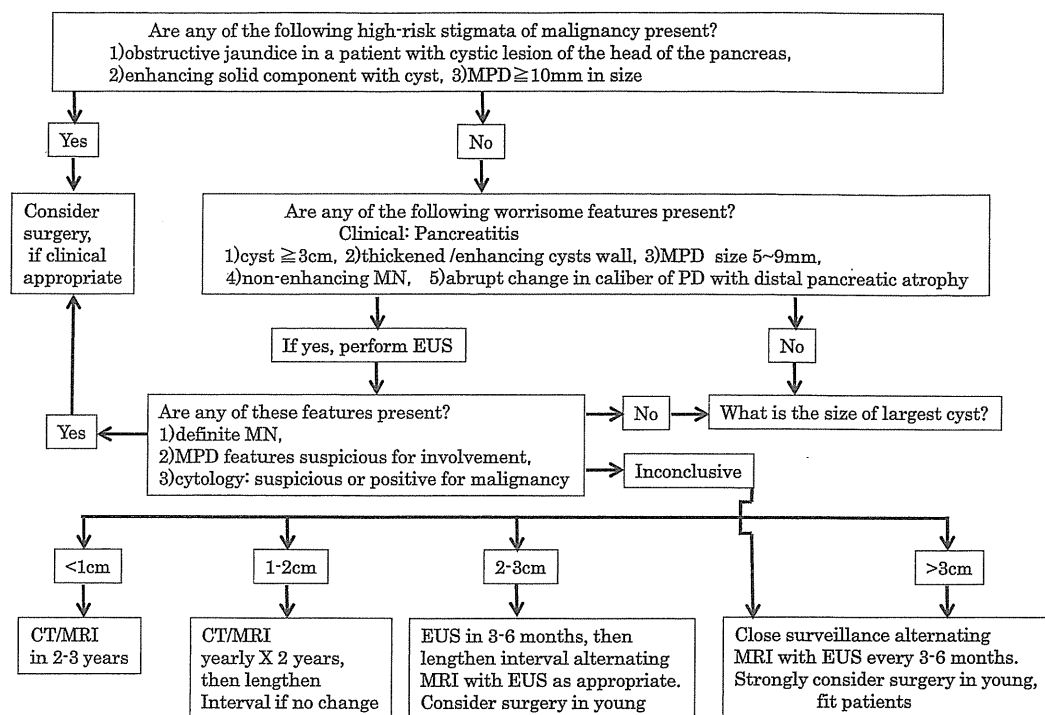
経過観察となる対象

経過観察例のほとんどは分枝型となるが，ガイドラインの改訂により主膵管型，混合型の一部も経過観察の対象となる。

1. 主膵管 IPMN

ガイドライン 2012^{3,4)}では，主膵管径 10mm 以上が “high-risk stigmata” であり手術適応となるが，5~9mm の “worrisome feature” では慢性膵炎，

*手稲溪仁会病院消化器病センター



文献4)の図2を引用

Fig. 1 BD-IPMN の診療方針選択のアルゴリズム

小膵癌による主膵管狭窄の鑑別診断を行い、さらに主膵管内に隆起を認めない例では経過観察となる。

2. 分枝型 IPMN

ガイドライン 2006¹²⁾による分枝型 IPMN の手術適応は、①有症状、②壁在結節を有する、③主膵管拡張、④細胞診で悪性、⑤拡張分枝径 3cm 以上、とされた。但し、拡張分枝径 3cm 以上のすべてをすぐに切除すべきかについては本邦と欧米医師との間で意見が分かれ、切除後の病理検索および経過観察例のデータを蓄積する必要があると追記されていた。

ガイドライン 2012^{3,4)}では、Fig. 1 に示す診療方針選択のアルゴリズムが提唱されている。手術適応となる“high-risk stigmata”は①黄疸がある膵頭部病変、②造影効果を有する結節がある、③主膵管径 10mm 以上とし、“worrisome feature”には①拡張分枝径 3cm 以上、②厚い被膜、③主膵管径 5~9mm、④造影効果のない結節、⑤尾側膵実質の萎縮を伴う主膵管径の急激な変化を認める例とし、これらに対し EUS を行い、①結節の存在、②主膵管内進展、③細胞診での悪性および疑いがある

例には手術を考慮し、それ以外を経過観察としている。従って、拡張分枝径 3cm 以上でも経過観察対象となる例が増加すると考えられる。

3. 混合型 IPMN

ガイドライン 2012^{3,4)}により、混合型は主膵管型と分枝型の両者の定義を満たすものとしており、分枝型で主膵管径 5mm 以上の場合に該当することになる。手術適応については主膵管型に準ずると主膵管径 10mm 以上となり、分枝型 IPMN とほぼ同様ということになる。

分枝型 IPMN の経過観察成績

分枝型 IPMN に対する経過観察の報告^{9~21)}が増加しているが、IPMN 病変自体の進展、悪性化と IPMN に併存する膵癌の監視を分けて考える必要がある。

1. IPMN 病変の進展と悪性化

分枝型 IPMN 病変の経過観察成績について Table 1 に示す。観察期間(平均もしくは中央値)2.6~8.1 年で、拡張分枝径の増大、主膵管径の増大、あるいは結節の出現・増大などの進展を示したのは 7.0~61.8% であり、これらの中で IPMN 病変が悪

Table 1 分枝型 IPMN の経過観察報告

著者 (年号)	症例数	分枝径 (mm)	結節 (+/-)	観察期間 (年)	進展例 (%)	悪性例 (%)
Kobayashi (2005) ⁹⁾	47	28	10/37	3.5	7(14.9)	3** (6.4)
Lee (2007) ¹⁰⁾	45	28	—	3.5	10(22.2)	2(4.4)
Rautou (2008) ¹¹⁾	121	15	—	2.8	33(27.3)	4(3.3)
Tanno (2008) ¹²⁾	82	20	0/82	8.1	13(15.9)	1(1.2)
Guarise (2008) ¹³⁾	52	17	11/41	2.6	7(13.5)	0(0)
Sawai (2010) ¹⁴⁾	103	18	—	4.9	29(28.2)	4(3.9)
Uehara (2011) ¹⁵⁾	100	21	5/95	5.1	7*(7.0)	2(2.0)
Maguchi (2011) ¹⁶⁾	349	19	0/349	3.7	62(17.8)	9(2.6)
Arlix (2012) ¹⁸⁾	47	15	0/47	6.4	18(38.3)	0(0)
Bae (2012) ¹⁹⁾	152	22	—	2.6	94(61.8)	3(2.0)
Ohno (2012) ²⁰⁾	142	22	61/81	3.5	35(24.6)	9(6.3)
Khannoussi (2012) ²¹⁾	53	—	—	7.0	15(28.3)	2** (3.8)

*結節の出現, **併存膵癌の可能性あり

Table 2 結節を有さない分枝型 IPMN の経過観察報告

著者 (年号)	症例数	観察期間 (年)	進展例 (%)	悪性例 (%)	浸潤癌 (%)
Kobayashi (2005) ⁹⁾	29	3.5	0	0	0
Tanno (2008) ¹²⁾	82	8.1	13(15.9)	1(1.2)	0
Guarise (2008) ¹³⁾	41	2.6	4(9.7)	0	0
Uehara (2011) ¹⁵⁾	95	5.1	7*(7.4)	2(2.1)	1(1.1)
Maguchi (2011) ¹⁶⁾	349	3.7	62(17.8)	9(2.6)	1(0.3)
Arlix (2012) ¹⁸⁾	47	6.4	18(36.7)	0	0

*結節の出現

性であった頻度は0~6.4%である。但し、進展率に差がみられている理由については、初回診断時の結節の有無、拡張分枝径・主膵管径などの違い、進展の定義の違い、画像診断法の違いなどが影響していると考えられる。

そこで、初回診断時に結節を認めなかった分枝型 IPMN を抽出した経過観察成績について Table 2 に示す。進展率は0~17.8%であり、うち IPMN が悪性であったのは0~2.6%、浸潤癌は0~1.1%に過ぎない。特に、日本膵臓学会の嚢胞性膵腫瘍委員会の報告^{16,17)}では、初回診断時に EUS で結節を認めない分枝型 349 例中、進展の 22 例と非進展の 7 例の計 29 例 (8.3%) に切除術を行ったが、腺癌 9 例は全て進展群であり、非進展群には悪性例を認めなかった。さらに、これらの悪性例には原病死は 1 例も認めていない。

以上のことから、結節を認めない分枝型 IPMN

のほとんどが経過観察可能であり、進展がみられた場合に手術を考慮する治療指針が妥当と考えられる。

一方、拡張分枝径別にみた経過観察成績についての報告は少ない。この理由としては、ガイドライン 2006¹²⁾にて 3cm 以上を手術適応としていたことが影響していると考えられる。そこで、拡張分枝径別の検討の記載があった報告のまとめを Table 3 に示す。3cm 未満と 3cm 以上において進展率、悪性化率には差はみられていない。

従って、拡張分枝径 3cm を “worrisome feature” に引き下げたことは妥当であり、将来的には、拡張分枝径を中心とした診療方針を見直す必要がある。

2. IPMN に併存する膵癌

分枝型 IPMN に併存する膵癌の問題が提起されて以来、多数の報告^{5,22~28)}が出てきている (Table

Table 3 拡張分枝径別の分枝型 IPMN の進展と悪性

著者 (年号)		症例数 (%)	進展例 (%)	悪性例 (%)
Tanno (2008) ¹²⁾	<3cm	72(87.8)	10(13.9)	1(1.4)
	≥3cm	10(12.2)	3(30.0)	0
Maguchi (2011) ¹⁶⁾	<3cm	287(82.2)	49(17.1)	6(2.1)
	≥3cm	62(17.8)	13(21.0)	3(4.8)

Table 4 分枝型 IPMN 併存膵癌の頻度

著者 (年号)	症例数	併存膵癌数	頻度 (%)	観察期間 (年)
Yamaguchi (2002) ⁵⁾	76	7	9.2	—
Tada (2006) ²²⁾	197*	5	2.6	3.8
Uehara (2008) ²³⁾	60	5	8.0	7.3
Ingakul (2010) ²⁴⁾	236	22	9.3	—
Tanno (2010) ²⁵⁾	168	9	5.4	—
Ikeuchi (2010) ²⁶⁾	145	5	3.4	4.6
Kanno (2010) ²⁷⁾	159	7	4.4	—
Sawai (2010) ¹⁴⁾	103	2	1.9	4.9
Maguchi (2011) ¹⁶⁾	349	7	2.0	3.7
Yamaguchi (2011) ²⁸⁾	765	31	4.1	—
Ohno (2012) ²⁰⁾	142	2	1.4	3.5

*膵嚢胞含む

4). ほとんどが本邦からであるが, その頻度は 1.9~9.3% である. 頻度に差があるのは, 切除例のみでの検討では 4.4~9.3% とやや高く, 経過観察による併存癌の発生頻度は 1.0~2.6% である. 後者の頻度は結節を有さない分枝型 IPMN 自体の悪性化率とほぼ同等である. 但し, 問題は予後であり, 嚢胞性膵腫瘍委員会の報告^{16,17)}では 349 例中の併存癌 7 例 (2.0%) のうち手術可能であったのは 4 例であったが, 6 例が原病死している. また, 併存膵癌の発生頻度は IPMN の拡張分枝径とは関連がなく^{14,15)}, むしろ小さな例が多いとの報告²²⁾もある.

従って, 分枝型 IPMN の経過観察には病変自体の進展, 悪性化の監視より, むしろ併存する膵癌をいかに早期診断していくかが課題と言える.

経過観察法

経過観察には, 分枝型 IPMN 自体の進展の有無と膵全域での膵癌の発生の 2 つの観点で見ていく必要があり, 画像診断法と検査間隔が問題となる.

1. IPMN 病変に対する画像診断法

US, CT, MRI を中心とした低侵襲性画像診断法が進歩してきているが, IPMN の発見・診断には MRI が推奨されてきている³⁴⁾. 特に, 分枝型 IPMN では拡張分枝と主膵管との交通, 拡張分枝径および主膵管径の測定, そして多発病変の有無を含む膵管全体の評価が重要であり, MRCP が最も適する.

本邦では, US および CT が広く普及しているが, US では肥満や消化管ガスなど被検者の状態に影響されることから, 欧米ではスクリーニングや経過観察法には適さないと考えられている. また, CT は MDCT の登場により, 空間分解能と時間分解能の両者の向上が得られ, 膵腫瘍診断の中心に位置している. しかしながら, 造影剤アレルギーや腎機能低下例には施行できないこと, 経過観察のための頻回の検査が必要な場合には放射線被曝の問題がある.

一方, 分枝型 IPMN 診断において最も問題となるのが, 結節 (隆起) の評価である. 評価法とし

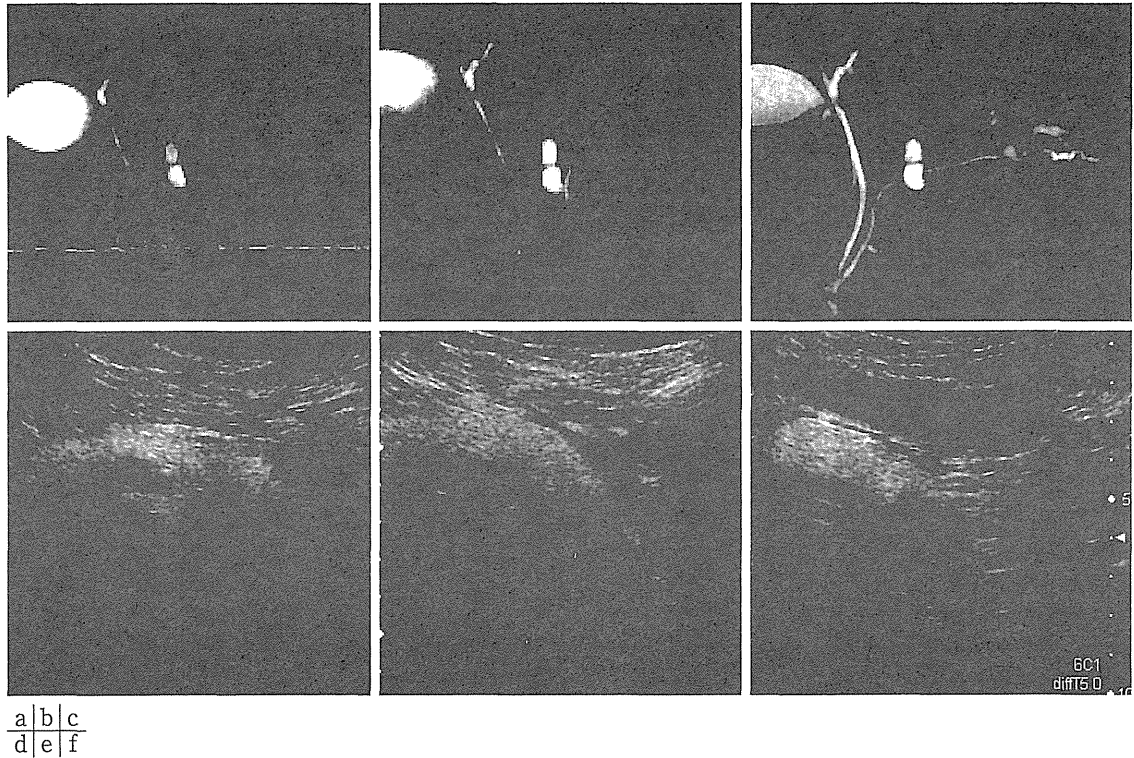


Fig. 2 IPMN 併存膵癌例 (a～c: MRCP, d～f: US)

a, d: 2005 年 膵体部に瓢箪状の分枝拡張を認める. 内部に結節はみられない. b, e: 2008 年 (3 年後) 膵体部の分枝拡張には変化を認めない. c, f: 2009 年 (4 年後) MRCP にて IPMN と離れた膵尾部に主膵管狭窄が出現し, US で低エコー腫瘤像を認めた. 外科切除術を施行したが, pT4, pStageIVa の膵癌であった.

ては, 造影 CT, 造影 MRI による染色があるが, IPMN の乳頭状隆起を形成する間質内の血管は細く, 隆起表面まで染色されるかどうか疑問もある. 従って, 結節が大きな場合には指摘可能であるが, 丈の低い隆起の指摘は難しく, また拡張分枝近傍の正常膵の染まりを結節と誤認してしまうこともある. また, MRCP による defect での評価もあるが, 粘液塊との鑑別が問題となる. 拡張分枝内の結節の評価には, 超音波が最も適しており, US でも可能との報告¹⁵⁾もあるが, 詳細な評価には EUS が必要である^{34,7)}. 但し, 手術適応とすべき結節径 (高) については統一した見解は得られていない. 今後, 手術適応とすべき結節径 (高) の基準を決定させる必要がある.

以上のことを踏まえて, ガイドライン 2012³⁴⁾ による診療方針選択のアルゴリズム (Fig.1) を見ていくと, 拡張分枝径 2cm 以上の経過観察には, EUS と MRI を用いることが示されている. これに対し, 2cm 未満では悪性が少なく, 結節合併が

少ないとの考えから, CT または MRI での経過観察となっている.

気になるのは, 拡張分枝径を 1cm 毎に分けて経過観察法を変えているために複雑化していること, その必要性がどこにあるのかということである. 前述したように, 拡張分枝径別の経過観察成績では 3cm 未満と 3cm 以上で進展率, 悪性化率には差は認められていない. その差が 1cm 毎にあるのか, さらに 1cm 未満を IPMN と診断できるのかどうかについても疑問が残る.

一方, 検査間隔については, 1～2cm では 1 年毎, 2cm 以上では 3～6 ヶ月毎と短い期間が示されている. しかし, 忘れてならないのは経過観察対象のほとんどは分枝型で “high-risk stigmata” がなく, “worrisome feature” でも EUS により結節がない症例ということであり, これらの経過観察成績では, 進展率は 0～17.8%, 悪性率は 0～2.6% と低く, さらに浸潤癌はまれである. 従って, IPMN 病変の進展の評価の間隔は拡張分枝径

に関わらず1年毎で十分と考えられる。

但し、隆起を認めない平坦型 (flat 型) の癌が少ないながら存在し、その特徴や進展様式については明らかにされていない。隔壁肥厚所見が参考になる⁹⁾との意見もあるが、これらの癌の進行が緩徐であるのか、急速に浸潤癌に至るのか判っていない。特に、後者の場合には IPMN に併存する膵癌との鑑別が問題となる²⁸⁾。この点で、さらに病理学的な解明が進むことが望まれる。

2. 併存する膵癌の早期診断を考慮した画像診断法

分枝型 IPMN の経過観察において予後を含めて重要となるのが併存する膵癌をどのように早期診断していくかということである。まさに、IPMN を膵癌のハイリスクグループとして扱う考え方である。

膵癌の診断法については、US、CT、MRI などの低侵襲性検査による直接腫瘍の指摘に加え間接所見を捉えて EUS を積極的に施行していくアルゴリズムが推奨されている⁶⁷⁾。特に、造影 CT は本邦で広く普及しており、乏血性腫瘍の特徴を有する膵癌診断の中心に位置している。前述したように IPMN 病変の経過観察には MRI と EUS が中心となるが、これに CT を加えての膵全体の経時的な観察が必要と考える。

問題は、検査間隔であり、膵癌の早期診断の観点からは1年毎では困難であり (Fig. 2)、短期間が望まれるが、頻回の CT では被曝の問題があり、EUS では侵襲がある。ガイドライン 2012^{3,4)} では 2 cm 以上の拡張分枝径に対しては 3~6 ヶ月毎の MRI と EUS の施行が推奨されているが、その実施は必ずしも容易ではない。さらに CT をどう加えて行くかも課題である。

3. 分枝型 IPMN の前向き追跡調査での経過観察法

日本膵臓学会の嚢胞性膵腫瘍委員会にて「分枝型 IPMN の前向き追跡調査」を行う新たなチームが発足した。本研究では、初回診断時には CT、MRCP、EUS を必須とし、拡張分枝径に関わらず 6 ヶ月後に CT、12 ヶ月後に MRCP と EUS を行い、これを 6 ヶ月毎に繰り返す経過観察法としている。本経過観察法により、分枝型 IPMN の進展

を含む自然史および併存膵癌との関連の解明、そして膵癌の早期診断が可能か否か、などがより明らかになることが期待される。

おわりに

分枝型 IPMN の自然史については解明された段階には至っていない。さらに、併存膵癌の早期診断という新たな命題が課せられている。今後の多数の研究によって分枝型 IPMN の適切な経過観察法が明らかにされることを期待したい。

文 献

- 1) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6: 17-32.
- 2) 田中雅夫. IPMN/MCN 国際診療ガイドライン. 医学書院, 2006.
- 3) Tanaka M, Castillo CF, Adsay V, et al. International consensus guideline 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97.
- 4) 田中雅夫. IPMN/国際診療ガイドライン 2012 年版. 医学書院, 2012.
- 5) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatol* 2002; 2: 484-90.
- 6) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会編. 膵癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2006.
- 7) 真口宏介. IPMN に対する診断・治療戦略. *Gastroenterol Endosc* 2010; 53: 3081-90.
- 8) 田中雅夫. IPMN の治療方針のコンセンサス. *日消誌* 2012; 109: 165-72.
- 9) Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol* 2005; 40: 744-51.
- 10) Lee SH, Park JK, Woo SM, et al. Natural history of branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 24-30.
- 11) Rautou PE, Lévy P, Vullierme MP, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 807-14.
- 12) Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57: 339-43.
- 13) Guarise A, Faccioli N, Ferrari M, et al. Evaluation of serial changes of pancreatic branch duct intraductal

- papillary mucinous neoplasms by follow-up with magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging* 2008; 8: 220-8.
- 14) Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, et al. Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2010; 42: 1077-84.
 - 15) Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, et al. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up. *J Gastroenterol* 2011; 46: 657-63.
 - 16) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. A multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364-70.
 - 17) 真口宏介, 丹野誠志, 水野伸匡, 他. 分枝型 IPMN の自然史—日本における多施設共同研究—. *膵臓* 2012 ; 27 : 167-74.
 - 18) Arlix A, Bournet B, Otal P, et al. Long-term clinical and imaging follow-up of nonoperated branch duct form of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 2012; 41: 295-301.
 - 19) Bae SY, Lee KT, Lee JH, et al. Proper management and follow-up strategy of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 257-60.
 - 20) Ohno E, Itoh A, Kawashima H, et al. Malignant transformation of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography morphological changes: focus on malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm itself. *Pancreas* 2012; 41: 855-62.
 - 21) Khannoussi W, Vullierme MP, Rebours V, et al. The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 198-202.
 - 22) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-70.
 - 23) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561-5.
 - 24) Ingakul T, Sadakari Y, Ienaga J, et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2010; 251: 70-5.
 - 25) Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 2010; 39: 36-40.
 - 26) Ikeuchi N, Itoi T, Sofuni A, et al. Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1890-5.
 - 27) Kanno A, Satoh K, Hirota M, et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol* 2010; 45: 952-9.
 - 28) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571-80.

Remaining problems —Surveillance policy for IPMN

Hiroyuki MAGUCHI*

Key words: IPMN, Follow-up, Pancreatic cancer concomitant with IPMN, MRI, EUS

The management of BD-IPMN changed to more deliberate observation in the revised guidelines, and the occurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) concomitant with BD-IPMN was documented. Therefore, careful attention should be paid to not only disease progression, but also the development of PDAC during follow-up.

In the revised guidelines for surveillance, EUS and/or MRI every 3-6 months for size dependent are recommended. Frequencies of progression and malignant transformation in the BD-IPMNs without any sign of malignancy have been reported only at 0-17.8% and 0-2.6%, respectively. Therefore annual surveillance is adequate for disease progression. However, for early detection of PDAC shorter interval and rich modality surveillance may be necessary.

We propose a prospective study for surveillance of BD-IPMN based of a follow-up every 6 months by dynamic CT or MRCP with EUS alternately. Elucidation of the natural history for IPMN and early detection of PDAC is expected.

* Center for Gastroenterology, Teine-Keijinkai Hospital (Hokkaido)

最新医学・第68巻・第8号（2013年8月号 別刷）

特集 消化器疾患における超音波内視鏡検査
—現況と将来展望—

超音波内視鏡検査による胆膵疾患の診断の現況

真口 宏介 小山内 学 瀧 沼 朗 生
高橋 邦 幸

最新医学社

● EUS の現況と新展開

超音波内視鏡検査による胆膵疾患の診断の現況

真口 宏 介** 小山内 学* 潟 沼 朗 生*

高 橋 邦 幸*

要 旨

超音波内視鏡検査 (EUS) は、高い局所分解能を有することが最大の長所であり、小病変の指摘、質的診断に有用性が高い。胆膵領域での EUS の役割は、膵ではがんの早期発見、進展度診断、充実性・嚢胞性病変の鑑別、IPMN の結節の評価、胆道では胆嚢・胆嚢管がんの早期発見、胆嚢隆起・壁肥厚性病変の鑑別、小さな胆管結石の診断、胆管狭窄の鑑別、乳頭部腫瘍の進展度診断など、準スクリーニングから質的診断、進展度診断、そして組織採取まで幅広い用途がある。

はじめに

胆膵疾患の診断においては、低侵襲性画像検査法である US, CT, MRI が進歩し、病変の指摘および病態の把握がより容易となってきた。しかしながら、小病変の指摘や質的診断にはいまだ限界がある。これに対し超音波内視鏡検査 (EUS) は高い局所分解能を有することが最大の長所であり、小病変 (腫瘍や結石など) の指摘、質的診断に有用性が高い¹⁾²⁾。したがって、低侵襲性画像検査にて間接所見を含めた異常をとらえて EUS を実施する診断アルゴリズムが、胆膵疾患の早期診断に効率的と言える。

さらに、EUS 機器の進歩も目覚ましく、電子化による画質の向上³⁾⁴⁾、ドプラ機能の

標準装備に加えて超音波造影剤を用いた造影 EUS⁵⁾⁶⁾ が試みられてきているほか、fine needle aspiration (FNA) による細胞診・組織診⁷⁾ が急速に普及してきており、胆膵疾患の診断において EUS は最も重要な検査法に位置づけられてきている。

胆膵領域におけるラジアルと
コンベックス EUS の位置づけ

ラジアルとコンベックス EUS にはそれぞれ長所と短所を有する (表 1)。ラジアルは主膵管、胆管を長軸像で描出しやすいのに対し、コンベックスでは長軸像での描出が難しく、短軸あるいは斜めにスキャンするイメージである。どちらを選択するかについては病変部位、目的、術者の得意度によるが、一般に病変の発見、準スクリーニング的な使用にはラジアルが適しており、病理検体採取に際してはコンベックスが用いられる。ただし、最近ではコンベックスを FNA 目的だけでは

* 手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長

** 同 センター長

キーワード：超音波内視鏡検査 (EUS)、胆膵疾患、膵がん、胆道がん

表1 ラジアル EUS とコンベックス EUS の特徴

ラジアル	コンベックス
長所 <ul style="list-style-type: none"> ・広い範囲での観察が可能 ・膵臓、胆管、胆嚢の長軸像が描出しやすい 	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的診断が可能 ・膵頭体移行部、上部胆管が描出しやすい ・血管および分岐部が描出しやすい
短所 <ul style="list-style-type: none"> ・上部胆管の描出が困難 ・組織学的診断ができない 	<ul style="list-style-type: none"> ・膵臓、胆管の長軸像での描出がしづらい ・胆嚢の全体像の描出が困難 ・乳頭部の観察に不向き

表2 胆膵疾患診断における EUS の主な役割

膵 <ul style="list-style-type: none"> ・小膵がんの発見 ・充実性腫瘍の鑑別 ・嚢胞性病変の鑑別 ・小膵がんの進展度診断 ・IPMN の結節の評価 ・早期慢性膵炎の診断
胆道 <ul style="list-style-type: none"> ・胆嚢がんの発見 ・胆嚢隆起性病変の鑑別 ・胆嚢壁肥厚性病変の鑑別 ・胆嚢管がんの発見 ・小さな胆管結石の診断 ・胆管狭窄の鑑別 ・胆管がんの進展度診断 ・乳頭部腫瘍の進展度診断 ・膵・胆管合流異常の診断

IPMN：膵管内乳頭粘液性腫瘍

なく、準スクリーニング的に用いている施設も増えてきている。

一方、両者の最も異なる点はスコープ操作法であり、ラジアルは左手の操作部を被検者に直交して固定するように操作するのに対し、コンベックスでは振動子の方向を回転させるために操作部を大きく動かす必要がある。

重要なことは、膵・乳頭部・胆管・胆嚢を一定のスコープ操作法で恒常的に描出する手技の習得である。しかしながら、胆膵 EUS

の走査手技の難度は高く、診断能が術者に依存することが問題であり、標準的描出法⁸⁾⁹⁾の理解、ライブへの参加、専門施設での研修などの努力が求められる。

胆膵疾患診断における EUS の役割

胆膵疾患を有する、あるいは疑う患者はすべて EUS の適応となるが、US、CT、MRI にて典型的あるいは明らかな進行がんであれば、FNA 目的以外の EUS による画像診断を行う必要はない。EUS の良い適応となるのは、小病変の存在を疑う例、治療方針決定のための進展度診断、そして非典型例あるいは低侵襲性画像検査で盲点となりやすい膵尾部、十二指腸近傍、乳頭部、胆嚢頸部から胆嚢管などの観察を要する例である²⁾。

表2に胆膵領域での EUS の主な役割について示す。

1. 膵疾患

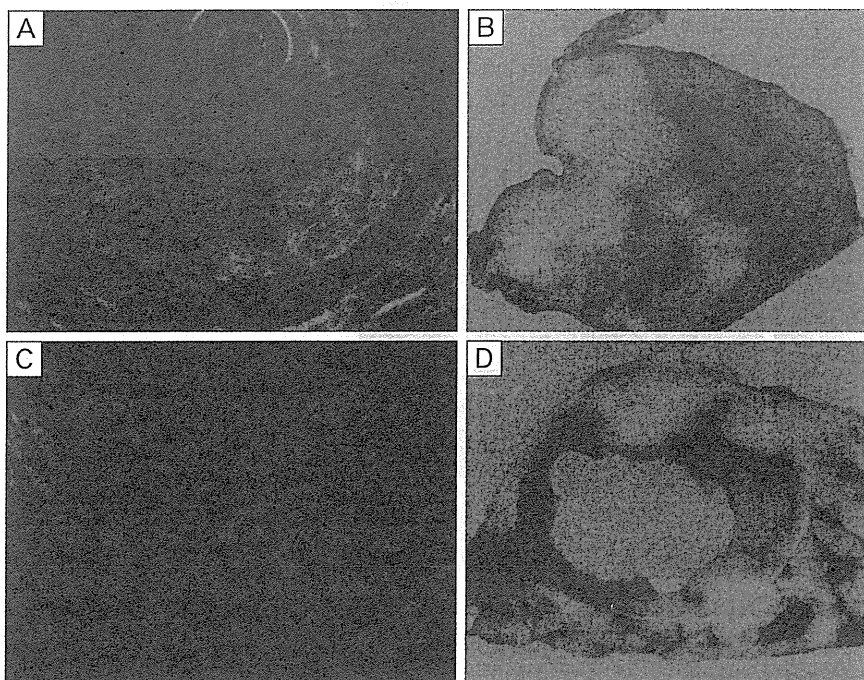
膵疾患の診断で最も求められることは通常型膵がん（浸潤性膵管がん、以下膵がん）の早期発見であり、EUS の役割は大きい（図1）。小膵がんの腫瘍描出能は、US、CT に比べて明らかに EUS が優る¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。特に最近では、膵がんの危険因子として家族歴、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN）を含

図1 小膵がんの EUS 診断



- A : US. 主膵管の軽度拡張を認めるが、腫瘤の指摘は困難である。
- B : CT. 膵頭部の腫瘤の指摘はできない。
- C : EUS. 胆管 (BD) と主膵管 (MPD) の間に低エコー腫瘤像 (矢印) が認められる。

図2 膵腺扁平上皮がんと内分泌腫瘍



- A : 腺扁平上皮がんの EUS 像. 辺縁は結節状を呈するが、なだらかな膨張性発育部分も見られ、内部エコーが高めである。
- B : 切除標本剖面.
- C : 内分泌腫瘍の EUS 像. 球形で嚢胞を主体とする病変であるが、周囲に充実部が見られ、充実性腫瘍の嚢胞変性と診断する。
- D : 切除標本剖面.

む膵嚢胞などが明らかにされており¹⁰⁾、これらを有する患者に対しては低侵襲性画像検査に加えて EUS を施行することが勧められる。日本膵臓学会の嚢胞性膵腫瘍委員会による「分枝型 IPMN の前向き追跡調査」では膵が

んの早期発見を目指し、初回診断時には CT, MRCP, EUS を行い、経過観察には 6 ヶ月後に CT, 12 ヶ月後に MRCP と EUS, これを半年ごとに繰り返すとしている¹¹⁾。

また、膵ではがん以外の充実性腫瘍あるい