第１９回道南医学会医学研究奨励賞受賞論文（医師部門）

同一膵癌症例に対するERCPとEUS-FNAの病理診断能と偶発症の検討

市立函館病院　消化器病センター　消化器内科　○成　瀬　宏　仁・田　中　一　光・八木澤　允　貴
工　藤　大　樹・堀　本　啓　大・山　本　桂　子
畑　中　一　映・山　本　義　也
同　　病理診断科　下　山　則　彦

【はじめに】

膵癌診療に際しては、病理学的確定診断が重要である。診断手技に関しては、これまでの経皮的、経乳頭的生検に加えて、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診、生検（Endoscopic ultrasound-guidedaspiration biopsy：EUS-FNA）手技による細胞診、組織診の有用性が報告されている。しかし、組織診断手技に関して、実際にはERCPとEUS-FNAのどちらを施行するかは、各施設の実情によって選択されている。診断手技別正診率に関する報告はあるが、同一膵癌症例に対しての手技別診断率の検討は少ない。今回内視鏡的逆行性膵胆管造影（Endoscopic retrograde cholangiopancreatography：ERCP）手技とEUS-FNA手技両方の施行を許諾された膵癌症例に対する、ERCPとEUS-FNAの組織学的膵癌診断能を検討した。

【対象と方法】

対象は、2009年10月～2013年12月に、ERCPとEUS-FNAの両方施行に同意された膵癌57症例。この同一膵癌症例に対し、ERCP下細胞診、生検とEUS-FNA下細胞診、生検を施行し、後方視的に検討した。検討項目は、組織学的正診率、偶発症の頻度とした。有意差検定は、フィッシャーの直接確率、二項ロジスティック回帰分析で行った。膵癌の組織学的診断は、手術標本、剖検の病理組織にて確認した。

【使用機材】

ERCP Scope；OLYMPUS 社製、JF-260V、
細胞診ブラシ；Boston Scientific 社製、RX Cytology Brush
生検鉗子；OLYMPUS 社製、片開き生検鉗子FB-45Q-1
EUS-FNA Scope；OLYMPUS 社製、GF-UCT 240
穿刺針；22-25G　OLYMPUS 社製、E-Z shot 針
またはBoston Scientific 社製、Expect 針
穿刺回数４回、各30stroke 施行した。

【結　果】

全対象症例の背景は、症例数57例、平均年齢70.7歳、男女比31：26、臨床病期は、stageⅠ　0例（0%）、stageⅡ　1例（1.8%）、stageⅢ　8例（14.0%）、stageⅣa　15例（26.3%）、stageⅣb　33例（57.9%）であった（Table1）。

ERCPとEUS-FNA両方を施行した全膵癌の組織学的正診率は、ERCPで23/57例（40.4%）、EUS-FNAで55/57例（96.5%）、P<0.001とEUS-FNAで有意に正診率は高かった（Table2）。

膵頭部癌症例に関して検討すると、膵頭部癌症例の背景は、症例数34例、平均年齢71.6歳、男女比19：15、stageⅠ　0例（0%）、stageⅡ　1例（2.9%）、stageⅢ　9例（26.5%）、stageⅣa　9例（26.5%）、stageⅣb　15例（44.1%）であった（Table3）。

膵頭部癌に対するERCP下組織診断の正診率は、胆管生検で10/21例（47.6%）、胆管細胞診で4/23例（17.4%）、膵管生検で11/20例（55.0%）、膵管細胞診で8/18例（44.4%）であった。膵頭部癌に対するERCP下細胞診、組織診を含めた最終正診率は、17/32例（53.1%）であった（Table4）。これに対し、EUS-FNAの膵頭部癌に対する組織診断の正診率は、細胞診で30/34例（88.2%）、組織診で21/34例（61.8%）、細胞診、組織診を含めた最終正診率は、30/34例（88.2%）であった（Table5）。膵頭部癌に対する検体採取率は、ERCP、EUS-FNAともに100%であったが、細胞診、組織診を含めた最終正診率は、前述のごとく、ERCPで17/32例（53.1%）、EUS-FNAで30/34例（88.2%）で、P=0.0025と有意差をもってEUS-FNAで良好であった。胆管ドレナージ施行時行ったERCP下組織診断の正診率は、14/24例（58.3%）であった（Table6）。腫瘍占拠部位別の、ERCPとEUS-FNAの細胞診と組織診を含めた最終正診率は、膵頭部で53.1%：88.2%（P<0.001）、膵体部で40.9%：100%（P<0.001）、膵尾部で57.1%：100%（P=0.1923）とEUS-FNAで高い傾向があった（Table7）。膵頭部癌に対するEUS-FNA施行時の腫瘍径は、平均30.6㎜、ストローク長は平均18.7㎜、穿刺部位は十二指腸球部17例、十二指腸下行脚17例、腫瘍の局在は、膵頭部24例、膵鈎部10例で、膵鈎部で正診率が低くなる傾向が認められた（Table8）。

偶発症は、ERCPで軽症膵炎が8/34例（23.5%）に認められたが、EUS-FNAでは、軽症膵炎も含め、特別有害

事象は認められなかった。手技後 3 時間後の血清アミラーゼ値は、正常値の 3 倍以上を高アミラーゼ血症とすると、ERCP で 15/34 例（44.1%）、EUS-FNA で 3/34 例（8.8%）に高アミラーゼ血症認めた（Table9）。

【考　察】

膵臓癌の診断は、現在も画像診断が中心である。体外式腹部超音波検査、ヘリカル造影 CT 検査、MRI 検査、ERCP を組み合わせることにより、多くの場合、正確な診断がなされている。近年、超音波内視鏡検査、造影超音波検査等を追加することにより、これまで診断困難であった小膵癌の発見や、鑑別診断に際し重要な情報が得られるようになってきている。しかし、なかには画像診断上非典型例として、確定診断に躊躇する症例も存在する。このため、膵癌の最終的な診断には、組織学的確定診断が必要と思われる。これまで、膵癌の組織診断には、経皮的生検[1]、開腹下外科的生検[2]、内視鏡下経十二指腸乳頭の生検が行われてきたが、診断率は十分ではなかった。EUS-FNA は、先端に超音波観測装置を備えた内視鏡で、消化管腔より隣接臓器を超音波画像で観察し、リアルタイムに病変を穿刺して細胞診や組織を採取する手技である。1992 年に Vilmann らによって膵腫瘤に対する臨床応用が初めて報告された[3]。2010 年 4 月には本邦において保険収載され、全国に急速に普及して、膵癌組織診断の重要な手技となっている。こうした状況を背景に、ERCP と EUS-FNA 手技両方の施行を許諾された膵癌症例に対する、ERCP と EUS-FNA の組織学的膵癌診断能を検討した。対象の全膵癌 57 例の組織学的正診率は、ERCP40.4%に対し、EUS-FNA96.5%と良好であった。膵癌病変がコンベックス型超音波内視鏡で認識可能で、血流信号を回避して穿刺可能な場合、膵癌の組織診断手技としては、EUS-FNA が第一選択で推奨されると思われる。EUS-FNA の膵腫瘤性病変に対する膵癌診断能に関して、最近メタ解析が報告された。Hewitt らは感度 85%、特異度 98%[4]、Puli らは感度 86.8%、特異度 95.8%[5]と報告している。今回の検討では、当科での EUS-FNA による膵癌正診率は、既報とほぼ同程度であった。

膵頭部癌に関する ERCP 下組織診断の正診率は、胆管生検で 10/21 例(47.6%)、胆管細胞診で 4/23(17.4%)、膵管生検で 11/20 例（55.0%）、膵管細胞診で 8/18 例（44.4%）と、いずれも 55%以下であった。複数の ERCP 下細胞診、組織診を組み合わせても、検討した全膵頭部癌に対する ERCP の正診率は、17/32 例（53.1%）であり、EUS-FNA の正診率が、30/34 例（88.2%）であるのに比べ低率である。

膵頭部癌では、閉塞性黄疸を合併するため、減黄処置目的に ERCP が施行され、その際、膵・胆管生検、細胞診が施行されることが多い。実際、今回の検討では、70.6%に胆道ドレナージが施行されていた。そして、減黄目的の胆道ドレナージ施行時に行った ERCP 下組織診断の正診率は、14/24 例（58.3%）であった。複数の ERCP 下組織診断手技を行うことによる検査時間の延長や、偶発症の危険が増す可能性が危惧される。必ずしも一律一期的に、ERCP 下減黄処置と組織診断手技を行う必要はないと思われる。閉塞性化膿性胆管炎の併発等、ドレナージ手技が早期不可避である場合以外は、EUS-FNA 手技が可能な病変に対しては、まず EUS-FNA にて組織診断を試みるべきと思われる。

EUS-FNA の膵頭部癌の診断率に影響する因子として、膵鈎部癌があげられた。内視鏡操作の困難さや、Scope の十二指腸下行脚での屈曲形状により、穿刺針の視認や穿刺操作の困難であることに起因すると思われた。手技の習熟と、操作性の良い Scope の開発も必要と思われた。腫瘍径、穿刺時のストローク長、穿刺部位はあまり影響しないと思われた。

偶発症に関しては、膵癌であっても ERCP 手技に関連して、8/34 例（23.5%）に軽症膵炎が発症しており、注意を要する。これに対し、EUS-FNA に関連した有害事象は今回の検討では認められず、比較的安全に施行できる手技と思われた。しかし、膵病変に対する EUS-FNA の偶発症の頻度は、本邦では Yamao らによれば、2.0%と報告され、急性膵炎、消化管出血、感染等が認められている[6]。施行に際しては、くれぐれも慎重に行う必要がある。

【結　語】

膵癌の組織学的確定診断に EUS-FNA は有用であり、従来の診断治療手技である、ERCP との使い分けを考慮する必要がある。

【References】

1) Urgell E, Puig P, Boadas J et al. Prospective evaluation of the contribution of K-ras mutational analysis and CA19.9 measurement to cytological diagnosis in patients with clinical suspicion of pancreaticcancer. Eur J Cancer 2000 ; 36 : 2069-75.
2) Schrann H, Urban H, Arnold F et al. Intrasurgical pancreas cytology. Pancreas 2002 ; 24 : 210-4.
3) Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW et al. Endoscopicultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. Gastrointest Endosc 1992 ; 38 : 172-3.

4) Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms : a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2012 ; 75 : 319-31.
5) Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL et al. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreaticmass? : A meta-analysis and systematic review. Pancreas 2013 ; 42 : 20-6.
6) Yamao K. Complications of endoscopic ultrasound guided-fine needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) for pancreatic lesions. J Gastroenterol 2005 ; 40 : 921-3.

Table 1　ERCP・EUS-FNA 両方施行した全膵癌症例の患者背景

症例数	57例	
平均年齢	70.7±9.3歳	
男女比	31:26	
臨床病期		
Ⅰ	0例	0%
Ⅱ	1例	1.8%
Ⅲ	8例	14.0%
Ⅳa	15例	26.3%
Ⅳb	33例	57.9%

Table 2　ERCP・EUS-FNA 両方施行した全膵癌症例の病理診断結果

	ERCP	EUS-FNA	＊P値
悪性正診率【細胞診＋組織診】	23/57例 (40.4%)	55/57例 (96.5%)	<0.001

＊フィッシャーの直接確率

Table 3　膵頭部癌における ERCP・EUS-FNA 両方施行症例の背景

症例数	34例	
平均年齢	71.6±10.3歳	
男女比	19:15	
臨床病期		
Ⅰ	0例	0%
Ⅱ	1例	2.9%
Ⅲ	9例	26.5%
Ⅳa	9例	26.5%
Ⅳb	15例	44.1%
ドレナージ施行例	24/34例	70.6%

Table 4　膵頭部癌における ERCP・EUS-FNA 両方施行例の ERCP の病理診断能

	施行率	検体採取率	施行例での悪性診断率
胆管生検	21/34例 61.8%	20/21例 95.2%	10/21例 47.6%
胆管細胞診	23/34例 67.6%	23/23例 100%	4/23例 17.4%
膵管生検	20/34例 58.8%	20/20例 100%	11/20例 55.0%
膵管細胞診	18/34例 52.9%	18/18例 100%	8/18例 44.4%
細胞診＋組織診	32/34例 94.1%	32/32例 100%	17/32例 53.1%

Table 5　膵頭部癌における ERCP・EUS-FNA 両方施行例の EUS-FNA の病理診断能

	施行率	検体採取率	施行例での悪性診断率
細胞診	34/34例 100%	34/34例 100%	30/34例 88.2%
組織診	34/34例 100%	32/34例 94.1%	21/34例 61.8%
細胞診＋組織診	34/34例 100%	34/34例 100%	30/34例 88.2%

Table 6　膵頭部癌における ERCP・EUS-FNA 両方施行例の組織診断能

	施行率	検体採取率	施行例での悪性診断率
ERCP	32/34例(94.1%)	32/32例(100%)	17/32例(53.1%)
EUS-FNA	34/34例(100%)	34/34例(100%)	30/34例(88.2%)

＊P=0.0025

胆管ドレナージ施行時、ERCP下悪性診断率　14/24例　58.3%

＊フィッシャーの直接確率

Table 7　腫瘍占拠部位別・ERCP と EUS-FNA の正診率

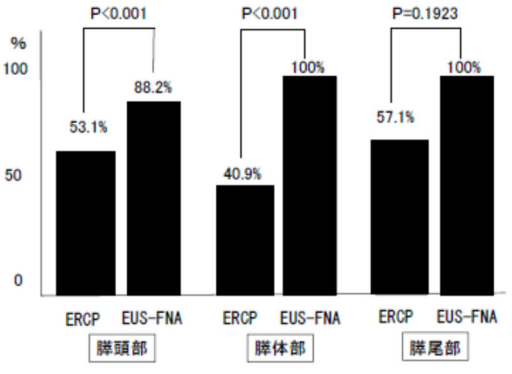

Table 8　膵頭部癌における EUS-FNA の正診率に影響する因子

検討項目		P値
腫瘍径	30.6±9.8mm	＊ 0.0708
ストローク長	18.7±3.4mm	＊ N.S
穿刺部位	球部 17例 下降脚 17例	** N.S
腫瘍局在	頭部 24例 鈎部 10例	** 0.0045

＊ 二項ロジスティック回帰分析
** フィッシャーの直接確率

Table 9　偶発症

	ERCP	EUS-FNA
軽症膵炎	8/34例(23.5%)	0/34例(0%)
重症急性膵炎	0/34例(0%)	0/34例(0%)
止血手技を伴う出血	0/34例(0%)	0/34例(0%)
播種	0/34例(0%)	0/34例(0%)
手技３時間後 高アミラーゼ血症	15/34例(44.1%)	3/34例(8.8%)