

— 原著論文 —

当院での膵手術症例における術前細胞診・組織診の現状

赤堀 浩也¹⁾, 飯田 洋也¹⁾, 北村直美¹⁾, 清水智治¹⁾, 仲 成幸¹⁾,
稲富 理²⁾, 馬場 重樹²⁾, 安藤 朗²⁾, 九嶋亮治³⁾, 谷 眞至¹⁾

- 1) 滋賀医科大学 外科学講座,
- 2) 滋賀医科大学 内科学講座,
- 3) 滋賀医科大学 臨床検査医学講座

The clinical study of preoperative cytological and tissue diagnosis in our patients with pancreatic solid neoplasm

Hiroya AKABORI¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Naomi KITAMURA¹⁾, Tomoharu Shimizu¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾,
Osamu INATOMI²⁾, Shigeki BAMBA²⁾, Akira ANDOH²⁾, Ryoji KUSHIMA³⁾ and Masaji TANI¹⁾

- 1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science,
- 2) Department of Internal Medicine,
- 3) Department of Clinical Laboratory Medicine

Abstract Early and accurate diagnosis is essential for improving the efficacy of treatment in patients with pancreatic cancer. The aim of this study was to evaluate the usefulness of cytological examination during retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and tissue diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in our hospital. Between April 2011 and April 2016, 70 patients (58 cases in invasive ductal carcinoma) were performed pancreatic surgery for pancreatic solid tumor. Sensitivity and specificity were 89 and 67% of the ERCP cytology, 80% and 75% of the EUS-FNA, respectively. Post-ERCP pancreatitis occurred in 2 of 33 (6%) patients. The tumors less than 2cm in diameter accounted for 12% of the invasive ductal carcinomas examined, and all of them were greater than 10 mm in diameter. In the present study, high-sensitivity cancer detection was limited to larger-sized, advanced-stage cancers in ERCP cytology, whereas the sensitivity was commonly high irrespective of tumor sizes or stages in EUS-FNA method. In conclusion, preoperative cytological and histological diagnosis using ERCP and EUS were performed safety and effectively in our hospital. Higher-sensitivity diagnosis of small pancreatic cancer, especially of less than 10 mm in diameter may be a future challenge.

Keyword Pancreatic cancer, preoperative diagnosis, early detection, tissue diagnosis, cytological diagnosis

はじめに

難治がんである膵癌は、本邦において年間死亡者数が年々増加しており、予後は不良である[1]。予後改善には、進行癌に対する集学的治療成績を改善する一方で、根治を目指した小径での早期診断・治療が極めて重要であるが、診断困難なケースも多い。膵がんの質的診断には、各種画像検査(CTや超音波検査、MRI)のほか、病理組織学的診断が求められる。通常型膵癌が膵管上皮から発症するという観点からいけば経乳頭の膵液細胞診として、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)下膵液細胞診は理にかなった診断法である。腫

瘍を形成しない主膵管狭窄の鑑別や、内視鏡的減黄術を行う必要がある『主膵管閉塞や主膵管内病変が存在する』症例が、ERCP下膵液細胞診の良い適応と考えられている。しかし、ERCP下膵液細胞診を行う上での問題点として、①明確な適応基準がない、②膵炎などの偶発症を起こす可能性、③十分な陽性率を得られていない等の課題がある。

一方、2010年4月の保険収載を機に、EUS-FNAの臨床的な重要性、特にERCPを用いた検体採取が困難な病変に対する術前診断が増加し、近年急速に普及してきている。しかし、EUS-FNAにおける検体量は微量

なことが多く、慎重な検体処理を行う必要があるが現状は、施設ごとに異なる方法で行われているため適切な検体処理の確立が診断率向上には求められる。

日本膵臓学会が行った膵がん登録の成績によると、従来、膵癌早期発見の腫瘍径(Tumor Size; TS)は2cm以下(TS1)が一つの目安とされてきたが、TS1症例がStage Iに相当する割合は低率である。一方、TS1症例のうち腫瘍径が10mm未満の浸潤性膵がんに限局した5年生存率は良好であり、今後10mm未満の膵癌を適切に診断することが必要である[2,3]。

本稿では、当院での膵腫瘍性病変に対し膵切除術施行した症例の術前診断<細胞診・組織診>の現状に関して報告を行い、今後の課題について検討することを目的とした。

方法

2011年4月から2016年4月までに、当院で嚢胞性疾患を除く膵腫瘍に対し、膵切除術を施行された70例の医療記録を後ろ向きに調査した。対象を1)膵腫瘍、2)浸潤性膵管癌に大別し、検査手段として1)経乳頭的アプローチによるERCP下細胞診(膵液・胆汁細胞診、擦過細胞診)と2)EUS-FNAによる穿刺吸引組織診(検体処理;採取材料全量を速やかにホルマリン固定し、cell-block法を採用。細胞診は当院では施行せず)の術前診断能に関して比較検討した。膵癌の陽性率の検討には、EUS-FNAでadenocarcinomaの診断が得られた症例、細胞診はclass III以上を陽性とした。膵癌の病期分類は膵癌取扱い規約(第6版)に準じて行った[4]。

結果

対象症例と、術式別検査(①ERCP下細胞診:膵液や胆汁細胞診と擦過細胞診の併用例含む、②EUS-FNA:以下EUS組織診)結果の内訳をTable.1に示す。

Table 1-1. Clinicopathological background

Gender (Male)	45 (64%)
Age (median)	66
Disease	
Invasive ductal carcinoma	58
NET	8
AIP	2
Mass forming pancreatitis	2
Total	70

Table 1-2. Preoperative examination of surgical excision types

Area of the tumor (n)	Surgical excision		ERCP		EUS
	Brush	Pancreatic juice	Bile	FNA	
Ph (42)	18	9	9	17	
Pb+Pt (28)	5	6	1	13	

男性が64%を占め、年齢中央値は66歳(46-82)であった。疾患としては浸潤性膵管癌(Invasive ductal carcinoma)が58例(82.9%)で最多、続いて神経内分泌腫瘍(Neuroendocrine tumor; NET)が8例(11.4%)、自己免疫性膵炎(Auto immune pancreatitis; AIP)、腫瘍形成性膵炎(Mass forming pancreatitis)がそれぞれ2例ずつ(2.9%)であった。腫瘍の局在別では、膵頭部(Pancreatic head; Ph)が42例(60%)、膵体尾部(Pancreatic body and tail; Pb+Pt)が28例(40%)であ

った。ERCP下細胞診は、Ph病変で45.2%(19/42例)、Pb+Pt病変では21.4%(6/28例)とPh症例で有意に施行率が高かった($p=0.04$)のに対し、EUS組織診の施行率は、Ph病変が40.4%(17/42例)、Pb+Pt病変は46.4%(13/28例)と有意差を認めなかった($p=0.62$)。

Table 2. Concordance of preoperative diagnosis with final histopathology of surgical specimens

	ERCP	EUS-FNA
Diagnosis of cytology agreements with final pathology	82.1%	86.7%
Sensitivity	80.0%	88.9%
Specificity	75.0%	66.7%
PPV (positive predictive value)	95.2%	96.0%
NPV (negative predictive value)	37.5%	40.0%

ERCP下細胞診施行例の正診率は82.1%(23/28例)、EUS組織診施行例の正診率は86.7%(26/30例)であり、両者に有意差を認めなかった($p=0.91$)。それぞれの検査における感度、特異度、陽性反応予測値(Positive predictive value; PPV)、陰性反応予測値(Negative predictive value; NPV)は、ERCP下細胞診で、80%、75%、95.2%、37.5%、EUS組織診では、88.9%、66.7%、96%、40%であった。

腫瘍局在別に、ERCP下細胞診(擦過細胞診と吸引細胞診)およびEUS-FNAの感度に関して検討(Table. 3)を行った。

Table 3. Cytological examination in ERCP

	Brushing	Aspiration		EUS-FNA	
		Pancreatic juice	Bile		
Ph	67%	25%	67%	81%	
Pb+Pt	60%	80%	0%	89%	
p value	0.79	0.17	0.83	0.95	

腫瘍局在によるERCP下擦過細胞診の感度に差異認めなかった($p=0.79$)。一方ERCP下吸引細胞診(膵液採取)に関しては、膵頭部病変(25%)よりも膵体尾部病変(80%)で高感度を示す傾向($p=0.17$)を認めた。EUS-FNAに関しては局在問わず80%以上の感度を示し有意差を認めなかった($p=0.95$)。

腫瘍サイズ(Tumor size; TS)と膵癌取扱い規約による病期別の内訳(Table. 4)を示す。

Table 4. Relationship between tumor size (TS) and stage

TS (mm)	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IVa	Stage IVb	Total
1 (0<TS≤20mm)	1	1	3	2	0	12%
2 (20<TS≤40mm)	0	1	17	9	6	57%
3 (40<TS≤60mm)	0	0	7	3	2	21%
4 (TS>60mm)	0	0	2	3	1	10%
Total	1	2	29	17	9	100%

TS1症例は全て腫瘍の大きさが10mm以上で、そのうち71.4%(5/7例)はStage IIIまたはIVであった。またTS2が全体の半数以上(57%)を占めていた。

TS別、Stage別のERCP下細胞診/EUS-FNAの感度に関する結果(Table. 5)を示す。ERCP(68%)よりもEUS-FNA(84%)のほうがやや感度が良い傾向を認めた($p=0.30$)

が、TS4 と stage IVa のみ、ERCP 細胞診のほうが EUS 組織診と比べて高い感度を示した。

Table 5. Comparison of cancer detection sensitivity between ERCP cytology and EUS-FNA

TS	ERCP	EUS-FNA	p value	Stage	ERCP	EUS-FNA	p value
1	75%	100%	1.00	I	-	100%	-
2	56%	77%	0.44	II	0%	100%	-
3	83%	100%	0.92	III	64%	92%	0.26
4	100%	67%	0.82	IVa	82%	71%	0.95
				IVb	60%	75%	0.81
Total	68%	84%	0.30				

考察

膵癌は“早期膵癌”の概念が確立されておらず、画像検査や内視鏡診断が進歩した現在でも、早期発見が非常に困難な症例が多い。また、国内での膵癌罹患率は10位であるが、年間死亡者数は男性5位、女性4位を占めており、予後不良な疾患と言える[1]。

2016年10月に改訂された膵癌診療ガイドラインによると、細胞診、組織診は感度、特異度とも高く、膵癌と他の膵疾患との鑑別に有用であり行うことを提案する(推奨の強さ:2、エビデンスレベル C)とされ[4]、診断法として超音波ガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、CTガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、EUS-FNA、ERCP下膵液細胞診・組織診などがあげられる。当院でもTable 2に示すように、正診率はじめ感度、PPV、NPVにおいて、ERCP下細胞診とEUS-FNA組織診に大きな違いを認めなかった。

“細胞診、組織診”に関して、①偽陰性率の高さ、②FNAによる播種リスク、③偶発症によって手術時期が遅れるリスク等、今後解決されるべき課題もあるが、『術前に種々の画像診断により膵癌と診断された病変において良性疾患が5~10%存在すること』、『膵癌根治術の手術侵襲が大きいこと』を考慮すると、患者の病態を考慮して最も安全で確実な組織採取法を選択したうえで術前生検を行うことが肝要である。今回の検討では、ERCP下細胞診の施行率は腫瘍局在問わずほぼ一定(40~45%)であり、さらに膵体尾部病変に対するEUS-FNA施行率も46%とほぼ同等だった。一方で膵頭部病変はERCP細胞診と比べ、施行率は21%と低かった(Table 1)が高い感度を示した(Table 3)。エコーで病変を描出できることと、胃壁から病変部までの穿刺経路に介在物(血管等)がないことがEUS-FNAを行う上で必要である。今後、いかにEUS-FNAの施行率を上げられるかが課題である。

ERCP下膵液細胞診による膵癌診断は、1974年にEndoら[5]が報告して以来、数多くの報告が見られる。膵液細胞診の診断能は施設間によって大きな差があり、有用性が一定していない[6]が、一般的な膵液細胞診陽性率は30~50%程度であり、60%前後が限界である[7]。良好な細胞診検体を得るためには十分量の膵液を採取することが不可欠であるが、国内でセクレチン製剤が入手できなくなったこともあって、満足いく陽性率が得られていない。当院では、病変部位や膵管狭窄の程度に応じて、膵液のみならず胆汁も併せ

て採取することによって術前診断能の向上を目指している。実際、膵頭部病変におけるERCP下細胞診は、膵液検体よりも胆汁検体のほうが高い感度を示した(Table 3)。さらにENPD留置下の複数回膵液細胞診の有用性が報告[8]されており、当院でも膵上皮内癌症例などに対して行っている。その他の工夫としては、EUS検査により画像検査では検出できないような小低エコー腫瘍が検出できれば積極的にEUS-FNAを行うことで特に膵頭部疾患の根治可能膵癌の診断につながることを期待できる。EUS-FNAは腫瘍さえ十分に確認できれば、複数回穿刺が可能であり十分な検体を採取することができる。花田らは、CTガイド下またはERCPにより膵液細胞診で病理学的に陰性であった症例において、EUS-FNAでは93.5%と高い陽性率を示す[16]ことを明らかにした。

また、TS1症例に対する膵液細胞診の診断率が通常は44~70%程度[9, 10]だが、当院の感度は75% (2例がClass III、1例がClass IV)であった。さらに浸潤性膵管癌全体の感度、特異度はともに、ERCP下細胞診はEUS-FNAと同等の結果(Table 2)を得た。通常は、Class IIIBまたはIV以上を陽性とすることが多いが、①当院での細胞診結果の多くがClass IIIのみ(IIIaまたはIIIbの評価なし)であること、②Class IV以上を陽性とする、陽性症例数が少なく解析が困難、といった理由から、今回はClass III以上を陽性とした。その結果、膵液細胞診における感度ならびに特異度がEUS-FNAと同等となったものと考えられた。今後は、Class IV以上を陽性とした解析を行うことで、ERCP下細胞診とEUS-FNAの診断能評価を行う必要がある。

膵液細胞診の一般的な適応は、1) EUSで腫瘍が確認できない、または腫瘍が確認できるが穿刺経路に血管や主膵管が介在するため穿刺困難、2) 抗凝固薬休薬困難、つまりはEUS-FNAの適応外症例ということになる。しかし近年、小膵癌であるほど膵液細胞診の陽性率が高いという報告[11, 12]が注目されている。腫瘍径の大きな膵癌ほど癌周囲に線維化と外分泌機能の廃絶を来し、癌細胞が主膵管のカニューレまで到達しないため、細胞診の陽性率が低下すると考えられている[11]。

CT画像で腫瘍像として確認できず確定診断不能であった膵癌に対するEUS-FNAの診断能は、感度(87.3%)・特異度(98.3%)・正診率(92.1%)と良好である[13]。また、膵液細胞診の合併症であるERCP後膵炎が6%程度に対し、EUS-FNAの合併症は一般的に1%程度[14, 15]と低いことから、EUS-FNA施行可能な病変であれば、まずはEUS-FNAを選択肢し、条件によって膵液細胞診を選択・併用することで、正診率の向上を目指す必要がある。当院でも、EUS-FNAはERCP下細胞診よりも同等もしくはそれ以上の成績を得られており、今後もEUS-FNAを用いた診断を積極的にを行い、術前診断の向上につなげたい。

従来、膵癌は早期診断の目標として、腫瘍径 2cm (TS1)が一つの目安であったが、TS1 症例の多くは Stage I に該当せず、治療成績が必ずしも満足しうるものではない[16]。当科でも TS1 症例のうち Stage III 以上が 71% を占めており、Egawa らの報告[2]とほぼ同等であった (Table 4)。また腫瘍径別の予後曲線に関して『腫瘍径 3~10mm』の 5 年生存率が 80.4% に対し、『腫瘍径 10~20mm』の 5 年生存率は 50.0%と著明に低下しており、近年早期診断の目標として腫瘍径 1cm が妥当と報告[17]されている。

ただし、腫瘍径 10mm 未満で診断される症例は 0.8% と非常に少ない[2]。主たる原因としては、無症状症例が多く、腫瘍マーカーの上昇が低率 (CEA; 15%, CA19-9; 39%) であることが挙げられる[18]。一方、画像検査に関しては 1) 腫瘍径 10mm 未満症例であってもほぼ全例で間接所見 (膵管拡張など) が描出されること、2) 腫瘍描出率は、US が 17~70%, CT が 33~75% であるのに対し、EUS は良好な成績 (正診率 92~96%, 感度 75~95%, 特異度 98~100%) [19, 20] であること、さらに 3) 2010 年に保険収載された EUS-FNA の正診率も 92~96% と満足いく成績が報告されている [21, 22]。以上の事実から、特に 10mm 未満の小膵癌で、US や CT で腫瘍の直接的な描出が得られない場合でも、EUS を積極的に導入することで早期膵がんの発見につながる可能性がある。

膵癌を早期診断するためには、医療体系の構築も必要不可欠であり、疫学・画像診断・医療体制整備・膵癌に関する情報ネットワークの構築など、さまざまな面からのアプローチが国内で進められている。現在までに、A) 家族性膵がんの啓発と検診の体制作り；並行して膵がん患者家族の登録制度が開始予定。B) 腹部超音波検査を基軸とした検診の普及；膵管拡張および膵嚢胞性病変などの軽度の異常を検出する方法として、感度・特異度ともに CT と比較して優れている [23]。C) メタボロミクスを用いた試み；代謝物を網羅的に解析するメタボロミクスを用いることで、膵癌スクリーニングに有用なバイオマーカーの探索および病態解析に有用である可能性が示唆 [24] された。今後、院内関係科 (代謝内分泌内科、放射線科等) との連携のほか、地域中核施設や健診施設、医師会および診療所との病診連携を図ることで、膵癌の早期発見につなげたい。

まとめ

当院における膵切除術施行した膵腫瘍性疾患に対する術前細胞診・組織診の実情に関して検討を行った。ERCP 下細胞診ならびに EUS-FNA の安全性と感度/特異度は、まずまず良好な成績を得られている。今後は、院内の関係科 (代謝内分泌内科、放射線科) のみならず地域医療機関とも連携して、より早期の膵癌症例 (腫瘍サイズが 1cm 以下) の診断能を向上させる必要がある。

文献

- [1] 下瀬川徹：膵腫瘍診療の動向．日本内科学会雑誌 101：1-3：2012.
- [2] Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry ; 30th year anniversary : Japan Pancreas Society. *Pancreas* 41:985-992, 2012.
- [3] 江川新一、水間正道、濱田 晋、他：疫学からみた膵癌の高危険群と早期診断．*肝・胆・膵* 66:251-259, 2013.
- [4] 膵癌診療ガイドライン 2016 年版．日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編、金原出版、東京、2016.
- [5] Endo Y, Morii T, Tamura H, et al. Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration, under direct vision, using a duodenal fibroscope. *Gastroenterology* 67:944-951, 1974.
- [6] 岡部義信、内藤嘉紀、河原明彦、他．ERP 下膵液細胞診とブラッシング細胞診の最近の工夫．*胆と膵* 27:157-161, 2006.
- [7] Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas* 41:1225-1229, 2012.
- [8] Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 41:523-529, 2012.
- [9] 高木忠之、入澤篤志、澤木明、他．早期膵癌発見への新たなアプローチ - 組織診断：EUS-FNA. *肝胆膵画像* 10:569-576, 2008.
- [10] Takasawa O, Fujita N, Noda Y et al. Clinicopathological study on the intraductal spread of small pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 42:957-961, 2007.
- [11] 中泉明彦、高野保名、竹中明美、他：膵液細胞診で診断された 1cm 以下の膵癌．*胆と膵* 30:325-334, 2009.
- [12] 飯星知博、花田敬士、平野巨通、他．膵上皮内癌の拾い上げにおける画像診断の手がかり．*消化器内科* 55:116-123, 2012.
- [13] Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al : Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc* 78:73-80, 2013.
- [14] Itoi T, Tsuchiya T, Itokawa F et al: Histological diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration biopsy in pancreatic solid masses without on-site cytopathologist: a single-center experience. *Dig Endosc* 23:34-38, 2011.
- [15] Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L et al: EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasm: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 75:319-331, 2012.
- [16] 日本膵臓学会．膵癌登録報告 2007. *膵臓* 22:447-453, 2007.
- [17] 花田敬士、飯星知博：膵がん早期診断の新たな展開：日消誌 110:2015-2059, 2013.
- [18] 江川新一：膵癌登録された 1cm 以下の小膵癌の解析．*胆と膵* 30:311-316, 2009.
- [19] 坂本洋城、北野雅之、竹山宜典、他：1cm 以下小膵癌のためのアプローチ - 各画像診断の比較 - . *胆と膵* 30:335-341, 2009.
- [20] 朝倉徹、西野徳之、下瀬川徹：Stage I 膵癌の拾い上げと画像診断の現状 - 各施設の提示症例を示して - *肝胆膵画像* 10:545-550, 2008.
- [21] 高木忠之、入澤篤志、澤木明、他：10mm 以下の小膵癌の診断における EUS-FNA の意義の有用性．*胆*

と膵 30:361-367, 2009

- [22] 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.
- [23] 田中幸子、高倉玲奈、井岡達也、他：健診における膵癌高危険因子(膵嚢胞・膵管拡張)の検出能：超音波検査と低線量非造影 CT との比較。超音波医学 39, 2012.
- [24] Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, et al : A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:571-579, 2013.

和文抄録

予後不良な膵癌の早期発見が求められており、当院で施行した膵切除症例における、術前細胞診・組織診(ERCP, EUS-FNA)の現状を検討する。70例(男性45例、年齢中央値66歳)の膵切除症例のうち、浸潤性膵管癌を58例に認めた。EUS-FNAの感度は89%、特異度は67%、ERCP用いた経乳頭的細胞診は感度80%、特異度75%だった。ERCP後膵炎を6%に認めた。浸潤性膵管癌(58例)での検討では、腫瘍サイズ(TS; tumor size)が2cm以下(TS1)症例は12%で、全例10mm以上であった。TSが大きく進行度が進んだ症例ほど、ERCP下細胞診の感度は高い傾向を示したのに対し、EUS-FNAはTSや進行度に関わらず高い感度を示した。当院での膵癌手術症例における術前細胞診・組織診は、比較的安全かつ良好な成績を得られている。今後はTSが10mm以下の早期膵癌症例に対する診断能を上げる必要がある。

キーワード：膵癌、術前診断、早期発見、組織細胞診