

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461035

研究課題名(和文) 膵疾患の診断能・予後の向上を目指した超音波内視鏡技術の開発

研究課題名(英文) Technological development of endoscopic ultrasonography for improvement of diagnosis and prognosis of pancreatic diseases

研究代表者

北野 雅之 (KITANO, Masayuki)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：50314571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：造影ハーモニック超音波内視鏡を用いることにより膵嚢胞性病変の良悪性鑑別および膵・胆道癌のリンパ節転移診断が向上することを報告した。膵管内乳頭粘性腫瘍例を超音波内視鏡を用いて経過観察を行うことにより併存小膵癌が7%に認められ、膵癌早期診断に繋がることを提唱した。超音波内視鏡下胆管・胆嚢ドレナージ術が、難治性の閉塞黄疸に有用であることを報告した。胆道金属ステントは、ラジアルフォース、フレアの立ち上がり角度、ステント材質がステント安定性に影響していることが判明した。癌性疼痛に対する超音波内視鏡下神経ブロック術において、広範囲、神経叢と神経節の両方へのエタノール注入が有効な治療となることを提唱した。

研究成果の概要(英文)：Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography improved the ability of conventional endoscopic ultrasonography for differentiating malignant from benign cystic lesion in the pancreas as well as diagnosing lymph node metastases of pancreatobiliary tumors. Surveillance of pancreatic cancer using endoscopic ultrasonography in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms detected small pancreatic cancer in 7%, which may lead to early diagnosis of pancreatic cancer. Endoscopic ultrasonography-guided bile duct and gallbladder drainage allowed treatment of difficult obstructive jaundice. Preclinical study revealed that radial force and structure of the flare strongly affect the anti-migration property of the biliary metal stent. Neurolysis of both broad plexus and ganglia was a predictor of a good pain response in endoscopic ultrasonography-guided neurolysis for pancreatic cancer-related pain. The larger number of neurolytic spread areas lead to better outcomes.

研究分野：医薬薬学

キーワード：超音波内視鏡学 膵臓病学 消化器病学 消化器内視鏡学 検査診断システム

1. 研究開始当初の背景

- (1) 膵癌の罹患率は増加傾向にあるが、その予後は不良のため、早期発見・早期治療が急務となっている。その早期発見が予後向上につながると考えられてきている。1980年に内視鏡と超音波を融合させた超音波内視鏡が初めて報告され、以後、膵疾患診断に有用な検査として、現在広く普及している。また、超音波における技術革新により、ドブラを用いた血流表示法(文献)、二次性高調波を選択することによりアーチファクトを軽減させ高解像度で観察できるティッシュハーモニックイメージング、静脈内に注入された超音波造影剤を選択する造影ハーモニックイメージング(文献)が報告され、その重要度はさらに増している。我々は造影ハーモニックイメージングを超音波内視鏡に導入し、超音波内視鏡のみで観察可能な膵小病変の質的診断(文献)、GISTの悪性度評価(文献)、原発不明腹部腫瘍の良悪性鑑別(文献)に有用であることを報告した。超音波内視鏡は元来高分解能であるため、超音波内視鏡による造影ハーモニックイメージングは、膵における微小循環動態をリアルタイムで観察でき、腫瘍性病変の詳細な情報を得ることを可能にした。
- (2) 一方、コンベックス・リニア式探触子を搭載したスコープでは、内視鏡の鉗子口より出てくる穿刺針を、超音波ガイド下でリアルタイムに観察できることから、消化管壁内および周辺臓器の穿刺術の応用可能となった。この超音波内視鏡下穿刺生検(EUS-FNA)を用いることにより、膵腫瘍性病変の組織採取が可能となった。我々は、このEUS-FNAと造影ハーモニック超音波内視鏡の組み合わせにより、EUS-FNAで問題となる偽陰性例を減らすことが可能となることを報告した(文献)。また、効果的な穿刺針の選択方法についての臨床研究を行い、難易度の高い膵鉤部病変については、細径(25G)を選択することにより正診率が向上することを報告した(文献)。さらに、低分子物質を安定した状態で採取できるマイクロダイアリス法をこの超音波内視鏡ガイド下穿刺術に応用し、抗癌剤である5-fluorouracil(5-FU)投与後の膵組織中5-FU濃度の経時的測定に成功した(文献)。
- (3) このEUS-FNAの技術は治療にも応用され、膵仮性嚢胞、閉塞性黄疸、閉塞性膵炎に対するドレナージ術が低侵襲的治療として注目されてきている。さらに穿刺針より薬液を注入する治療も開発され、腹腔神経叢ブロック術や局所進行膵癌に対する抗腫瘍薬注入術も行われるようになってきている。我々は、経乳頭の治療が困

難な閉塞性黄疸症例に対して、超音波内視鏡ガイド下で十二指腸胆管吻合術を施行し、その有用性を報告した(文献)。また、腹腔神経叢ブロック術を施行する際に注入薬に造影剤を含有させることにより、その後に撮影するCTにて治療薬分布範囲を確認し、その分布範囲と治療効果に有意な相関がみられることを報告した(文献)。さらに、上腸間膜動脈周辺まで注入する方が、広範囲に進展した膵癌の疼痛緩和効果が強いことも報告した(文献)。

2. 研究の目的

- (1) 超音波内視鏡は膵嚢胞性病変の診断、特に壁在結節の存在診断に有用であるが、壁在結節と粘液塊との鑑別に難渋することがある。そこで、膵嚢胞性病変の鑑別診断における造影ハーモニック超音波内視鏡の有用性を評価した。
- (2) 膵胆道癌のリンパ節転移の有無は治療方針を決定するうえで、重要な臨床所見となる。超音波内視鏡下穿刺生検はリンパ節転移の病理確定診断に有用であると報告されているが、リンパ節が多数認められている場合、どのリンパ節を穿刺生検すべきかを難渋する場合がある。そこで、造影ハーモニック超音波内視鏡がリンパ節の良悪性鑑別診断に有用であるかどうかを検討することを目的とした。
- (3) 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)患者は併存する膵癌が高頻度に発生することが報告されている。併存膵癌を早期に発見するためにIPMN患者において6ヶ月間隔で超音波内視鏡を用いて膵癌が早期に診断できるかどうかを検討した。
- (4) 膵腫瘍性病変の治療方針を決定するために、超音波内視鏡下穿刺生検法は重要な役割を担っているため、その診断精度を向上することが望まれる。そこで、側孔付超音波内視鏡下穿刺針が超音波内視鏡下穿刺生検による膵腫瘍性病変の診断能に有用であるかどうかを検討することを目的とした。
- (5) 超音波内視鏡下ドレナージ術はERCP不能症例に対する代替治療として重要な役割を担っている。そこで、ERCPによる治療が困難な閉塞性黄疸に対する超音波内視鏡下胆管および胆嚢ドレナージ術の有用性を検討することを目的とした。
- (6) 切除不能膵癌による閉塞性黄疸に対する金属ステント留置において、開存期間が長いこと、偶発症が少ないことが望まれる。そこで、カバー付金属ステントが有用であるかを検討することを目的とした。
- (7) カバー型胆管金属ステント留置の問題点として、ステントの迷入・逸脱が挙げられる。そこで、ファントムモデルを用いた前臨床研究で超音波内視鏡下胆道ドレナージに使用される金属ステントの安定

性とステント材質・形状の関連性を検討することを目的とした。

- (8) 消化管閉塞に対する消化管ステント留置術の有効性は報告されているが、その治療成績については十分検討された報告が少ない。そこで、無効、再開塞、偶発症発生の要因解析を行うことを目的とした。
- (9) 膵癌の癌性疼痛に対して、超音波内視鏡下神経ブロック術の有効性が報告されているが、その有効となる要因についての解析は行われていなかった。そこで、治療の有効となる因子を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

- (1) 膵嚢胞 581 例に対して通常の超音波内視鏡および造影ハーモニック超音波内視鏡を施行し、切除が行われた 70 例に対して、病理診断を基にして、両検査の間で粘液性腫瘍と悪性嚢胞性の診断能を比較した。
- (2) 上腹部リンパ節腫大を認める膵・胆道癌患者において、全てのリンパ節に対して通常の超音波内視鏡および造影ハーモニック超音波内視鏡検査を施行した。超音波内視鏡下穿刺生検結果が得られたリンパ節において各超音波内視鏡所見および造影ハーモニック所見の診断精度を比較した。
- (3) 分枝型 IPMN 患者 102 例に対して、超音波内視鏡(年 2 回) 超音波・CT・MRI(年 1 回)を用いて経過観察を行い、IPMN 由来膵癌、IPMN 併存膵癌の発生率を検討し、発見時の各画像診断の検出率を比較した。
- (4) 超音波内視鏡にて確認された膵腫瘍性病変症例 214 例を、側孔の有無で 2 群に割りつけ、悪性の診断能、組織診断可能な組織構造の有無、細胞量を比較した。
- (5) ERCP 不成功の悪性遠位胆管狭窄による閉塞性黄疸 12 例に対して、超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ術を施行し、手技成功率、臨床症状改善率、偶発症発生率、全生存期間、ステント閉塞率を評価した。
- (6) 切除不能膵癌による閉塞性黄疸に対して胆管金属ステント留置目的の患者 120 例を対象として、無作為に 2 群に割付を行い、両群におけるステント開存期間、偶発症発生率を比較した。
- (7) 胆管用カバー型金属ステント 6 種類について、ファントムモデルを用いて、それぞれのステント移動に対する抵抗力を測定し、ステントのラジアルフォースおよびフレアの形状との相関性を検討した。
- (8) 切除不能の悪性上部消化管閉塞に対して消化管ステントを留置した患者において、後方視的に治療無効、再開塞、偶発症発生の要因解析を行った。
- (9) 膵癌による癌性疼痛に対して超音波内

視鏡下神経ブロック術を施行した患者 112 例について、治療 1 週後および 4 週後の治療有効の要因解析を行った。

尚、全ての臨床研究は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、近畿大学医学部の倫理委員会承認後に実施した。

### 4. 研究成果

- (1) 壁在結節の存在を粘液性腫瘍とした場合の通常超音波内視鏡および造影ハーモニック超音波内視鏡検査の感度・特異度・正診率はそれぞれ 85%・46%・73%および 79%・96%・84%であった( $P=0.057$ )。壁在結節の存在を悪性嚢胞とした場合の通常超音波内視鏡および造影ハーモニック超音波内視鏡検査の感度・特異度・正診率はそれぞれ 97%・75%・84%および 97%・40%・64%であり、造影ハーモニック超音波内視鏡の方が有意に優れていた( $P=0.0001$ )。以上より、造影ハーモニック超音波内視鏡による壁在結節の有無を確認することが、膵嚢胞性病変の良悪性鑑別に有用であることが判明した。
- (2) 胆膵領域の癌およびリンパ節転移が疑われる 55 例に対して、造影ハーモニック超音波内視鏡検査を実施したところ、不均一な染影がリンパ節転移を示唆する所見であることが判明し、その感度および特異度はそれぞれ 90%および 95%であり、通常の超音波内視鏡による診断能よりも優れていた。
- (3) 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に対して、6ヶ月間隔で超音波内視鏡による経過観察を行ったところ、経過観察中に 102 例中 7 例(7%)の膵癌が発見された。また、発見時に他の画像診断と比較すると超音波内視鏡が最も感度に膵癌を検出していることが分かった。
- (4) 超音波内視鏡下穿刺生検検体において、側孔付穿刺針が有用であるかを検討するために、同じ材質・径の側孔のない穿刺針をコントロールとして、組織採取率・診断能を比較検討したところ、診断能には両群間に有意差は認められなかったものの側孔付穿刺針の方が組織採取率および組織量が有意に高値であったことより、側孔が組織採取に有用な構造であることが証明された。
- (5) ERCP 不成功の閉塞性黄疸患者 12 例に対して、超音波内視鏡下胆嚢ドレナージ術を施行したところ、手技成功率、臨床症状改善率、偶発症発生率、ステント再開塞率はそれぞれ、100%、91.7%、16.7%および 8.3%であり、ERCP 不能例における代替治療となり得ることが判明した。
- (6) 切除不能進行膵癌による金属ステント留置において、カバー型使用群と非カバー

ー型使用群を比較したところ、生存期間には有意差は認めなかった。カバー型使用群の方がステント開存期間(219.3 ± 159.1 日 vs. 166.9 ± 124.9 日、P=0.047)が有意に長かった。

- (7) ファントムモデルとして、ステントの移動に対する抵抗力を測定するシステムを作成し、ステントの傾向力を測定したところ、拡張していない状態ではラジアルフォース、拡張した状態ではフレアの立ち上がり角度とステント材質が抵抗力に影響していることが判明した。ラジアルフォースとフレアの形状がステント移動を防ぐために重要な因子であることが証明された。
- (8) 切除不能の悪性消化管閉塞に対して消化管ステントを留置した278例において、その治療無効となる要因は、3領域以上の長い狭窄およびKarnofsky performanceスコアの50点未満であった。カバー型ステントがステント逸脱、2本以上留置が穿孔の危険因子であった。
- (9) 膵癌による癌性疼痛に対して超音波内視鏡下神経ブロック術を行った112例を後方視的に治療成功の要因解析を行った。神経叢ブロック術と神経節ブロック術の両方を行うこと、と治療薬の分布領域が広いことが、良好な治療効果が得られる要因であることが判明した。

#### <引用文献>

Sakamoto H, Kitano M, Kudo M et al, Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas, *Ultrasound Med Biol*, 34, 2008, 525-532  
Kitano M, Sakamoto H, Kudo M et al, A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast-enhanced harmonic EUS (with video), *Gastrointest Endosc*, 67, 2008, 141-150  
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, 2012, 303-10  
Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, et al, Estimation of malignant potential of GIST by contrast-enhanced harmonic EUS (with video), *Gastrointest Endosc*, 73, 2011, 227-237  
Xia Y, Kitano M, Kudo M, et al, Characterization of intra-abdominal lesions of undetermined origin by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos), *Gastrointest Endosc*, 72, 2010, 637-642  
Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, et al,

Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses, *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 2009, 384-390

Kitano M, Sakamoto H, Das K et al, EUS-guided in vivo microdialysis of the pancreas: a novel technique with potential diagnostic and therapeutic application, *Gastrointest Endosc*, 71, 2010, 176-179

Komaki T, Kitano M, Sakamoto H et al, Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: evaluation of a choledochoduodenostomy technique, *Pancreatol*, 11 (suppl. 1), 2011, 47-51

Sakamoto H, Kitano M, Nishio T et al, Value of computed tomography for evaluating the injection site in endosonography-guided celiac plexus neurolysis, *Digest Endosc*, 18, 2006, 206-211

Sakamoto H, Kitano M, Kamata K, et al, EUS-guided broad plexus-neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25 gauge needle, *Am J Gastroenterol*, 105, 2010, 2599-2606

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計22件)

Imai H, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Kamata K, Miyata T, Yamao K, Sakamoto H, Harwani Y, Kudo M, EUS-guided gallbladder drainage for rescue treatment of malignant distal biliary obstruction after unsuccessful ERCP, *Gastrointest Endosc*, 2016(印刷中) 査読有

DOI: 10.1016/j.gie.2015.12.024.

Minaga K, Kitano M, Sakamoto H, Miyata T, Imai H, Yamao K, Kamata K, Omoto S, Kadosaka K, Sakurai T, Nishida N, Chiba Y, Kudo M, Predictors of pain response in patients undergoing endoscopic ultrasound-guided neurolysis for abdominal pain caused by pancreatic cancer, *Ther Adv Gastroenterol*, 2016(印刷中)、査読有

DOI: 10.1177/1756283X16644248

Miyata T, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Kamata K, Imai H, Sakamoto H, Nishida N, Harwani Y, Murakami T, Takeyama Y, Chiba Y, Kudo M, Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography

for assessment of lymph node metastases in pancreatobiliary carcinoma, *World J Gastroenterol*, 22, 2016 (印刷中), 3381-3391、査読有

DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3381.

Minaga K, Kitano M, Imai H, Yamao K, Kamata K, Miyata T, Omoto S, Kadosaka K, Yoshikawa T, Kudo M, Urgent endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy for acute obstructive suppurative cholangitis-induced sepsis, *World J Gastroenterol*, 28, 2016, 4264-4269、査読有

DOI: 10.3748/wjg.v22.i16.4264.

Kamata K, Kitano M, Yasukawa S, Kudo M, Chiba Y, Ogura T, Higuchi K, Fukutake N, Ashida R, Yamasaki T, Nebiki H, Hirose S, Hoki N, Asada M, Yazumi S, Takaoka M, Okazaki K, Matsuda F, Okabe Y, Yanagisawa A, Histologic diagnosis of pancreatic masses using 25-gauge endoscopic ultrasound needles with and without a core trap: a multicenter randomized trial, *Endoscopy*, 2016 (印刷中) 査読有

DOI: 10.1055/s-0042-106294.

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 ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts, *Endoscopy*, 48, 2016, 35-41、査読有

DOI: 10.1055/s-0034-1393564.

Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, de Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Kitano M, Okuno K, Kudo M, Nishio K, Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer, *Cancer Lett*, 356(2 Pt B), 2015, 819-827、査読有

DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.037.

Kitano M, Kamata K, Imai H, Miyata T, Yasukawa S, Yanagisawa Y, Kudo M, Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for pancreatobiliary diseases, *Digest Endosc*, 27 (Suppl 1), 2015, 60-67、査読有

DOI: 10.1111/den.12454.

Kamata K, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kadosaka K, Miyata T, Imai H, Maekawa K, Chikugo T, Kumano M, Hyodo T, Murakami T, Chiba Y, Takeyama Y, Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients

with intraductal papillary mucinous neoplasms, *Endoscopy*, 46, 2014, 22-29、査読有

DOI: 10.1055/s-0033-1353603.

Kitano M, Sakamoto H, Kudo M, Contrast-enhanced endoscopic ultrasound, *Digest Endosc*, 26 (Suppl 1), 2014, 79-85、査読有

DOI: 10.1111/den.12179.

Togashi Y, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, de Velasco MA, Fujita Y, Kodera Y, Sakai K, Tomida S, Kitano M, Ito A, Kudo M, Nishio K, Homozygous deletion of the activin A receptor, type IB gene is associated with an aggressive cancer phenotype in pancreatic cancer, *Mol Cancer*, 13, 2014, 126-126、査読有

DOI: 10.1186/1476-4598-13-126.

北野雅之、坂本洋城、工藤正俊、コンベックス型超音波内視鏡による胆膵疾患スクリーニングのコツ、*Gastroenterol Endosc*, 56, 2014, 296-308、査読有、DOI: 10.11280/gee.56.296.

Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, Nishiyama O, Uehara H, Mitoro A, Sanuki T, Takaoka M, Koshitani T, Arisaka Y, Shiba M, Hoki N, Sato H, Sasaki Y, Sato M, Hasegawa K, Kawabata H, Okabe Y, Mukai H, Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol*, 108, 2013, 1713-1722、査読有

DOI: 10.1038/ajg.2013.305.

北野雅之、工藤正俊、EUSガイド下胆道ドレナージ術の新展開、*日本消化器病学会雑誌*, 110, 2013, 557-567、査読有 DOI: 10.11405/nisshoshi.110.557.

[学会発表](計 14 件)

Kitano M, Advanced EUS imaging-elastography and contrast techniques, *EUS Australia 2015* (招待講演)、6月21日~22日、Sydney(Australia)

Kitano M, Role of EUS for biliary pancreatic diseases: From a Diagnostic Perspective, *The 46<sup>th</sup> Annual Congress of Korean Society of Ultrasound in Medicine* (招待講演)、2015年5月15日~16日、Seoul (Korea)  
Kitano M, Best evidence-based

techniques for performing EUS-guided FNA (招待講演)、19<sup>th</sup> International Symposium on Endoscopic Ultrasonography、2014年9月18日~20日、Chennai(India)  
Kitano M、Contrast agents and elastography: enhancing EUS、18<sup>th</sup> Annual Endoscopic Ultrasonography Live(招待講演)、2013年11月8日~10日、Chicago (USA)  
Kitano M、EUS guided celiac plexus neurolysis and block: ending the pain、18<sup>th</sup> Annual Endoscopic Ultrasonography Live(招待講演)、2013年11月8日~10日、Chicago (USA)  
Kitano M、Contrast-enhanced EUS: Can this replace EUS-FNA or just fancy? International Digestive Endoscopy Network 2013 (招待講演)、2013年6月8日~9日、Seoul(Korea)

〔図書〕(計 5 件)

Kitano M, Kamata K, Springer, Advances in EUS. Gastrointestinal Endoscopy (分担執筆) 2015、147-178

Kitano M、Springer、Contrast-Enhanced EUS、Pancreatic Masses : Advances in Diagnosis and Therapy (分担執筆) 2015、125-138

北野雅之、菅野 敦、医学出版、腺房細胞癌。画像で見ぬく消化器疾患 胆道・膵臓 (分担執筆) 2014、197-198

北野雅之、坂本洋城、工藤正俊、日本メディカルセンター、コンベックス走査式EUSによる描出法。消化器内視鏡プロフェッショナルの技-上級者へのステップアップのために-(分担執筆) 2013、100-104

北野雅之、医学書院、膵管非癒合。専門医のための消化器病学(第2版)(分担執筆) 2013、658-661

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：

番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北野 雅之 (KITANO, Masayuki)  
近畿大学・医学部・准教授  
研究者番号：50314571

(2) 研究分担者

工藤 正俊 (KUDO, Masatoshi)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：10298953

西尾 和人 (NISHIO, Kazuto)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：10208134

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：