

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 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590764

研究課題名（和文） 超音波内視鏡を用いた胆膵疾患診断・治療システムの開発

研究課題名（英文） Development of systems with endoscopic ultrasonography for diagnosis and treatment of bilio-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

研究成果の概要（和文）：新しく開発した造影ハーモニック超音波内視鏡が、膵腫瘍性病変の鑑別診断、原発不明腹腔内腫瘍の良悪性診断、および Gastrointestinal Stromal Tumors の悪性度評価に有用であり、本法を用いることにより、従来の検査法と比べそれぞれの診断能が向上することを報告した。また、癌性疼痛に対して、超音波内視鏡下広範囲腹腔神経叢ブロック術が従来の腹腔神経叢ブロック術よりも良好な成績が得られることを報告した。さらに、超音波内視鏡下ドレナージ術の機器・手技開発を行い、本法が、経乳頭的・外科的治療不能の胆道・膵管閉塞に対する次のドレナージ治療法となり得ることを報告した。

研究成果の概要（英文）：The usefulness of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for characterization of solid tumors in the pancreas, characterization of intra-abdominal lesions of undetermined origin and estimation of malignant potential of gastrointestinal stromal tumors was evaluated. In comparison with the other imaging methods, this novel technique improved the diagnostic ability for these diseases. Endoscopic ultrasonography guided broad plexus neurolysis achieved better pain relief than endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis. Development of endoscopic ultrasonography guided drainage allowed salvage drainage treatment for obstruction of bilio-pancreatic system after unsuccessful transpapillary or surgical drainage.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：超音波内視鏡学・膵臓病学・検査診断システム

1. 研究開始当初の背景

(1) 超音波内視鏡は、1980年に初めて報告さ

れ（DiMango EP et al. Lancet 1980;1(8169):629-631）、以後消化管内およびその周辺臓器の病変診断に有用な検

査として、現在広く普及している。2008年に、我々は造影ハーモニック法に対応した超音波内視鏡システムを開発した (Kitano M et al. Journal of Medical Ultrasonics 2008;35:11-18, Kitano M et al. Gastrointestinal Endoscopy 2008;67:141-150)。この造影ハーモニック法では従来のドプラ法と異なり、Bloomingやoverpainting等のアーチファクトなしで微細血流を観察することができることから、消化器系臓器の微小循環動態評価により、小病変の存在および鑑別診断に応用されることが期待される。

- (2) 一方、リニア・コンベックス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 (Vilman P et al. Gastrointestinal Endoscopy 1992;38:172-173)。この超音波内視鏡下穿刺法を用いることにより、消化管粘膜下腫瘍および消化管周辺の臓器の組織採取が可能となった。さらにこの手技は治療にも応用されている。膵仮性嚢胞に対して嚢胞と消化管の間に瘻孔形成を行う超音波内視鏡下仮性嚢胞ドレナージ術 (Grimm H et al. Gastrointestinal Endoscopy 1992;38:170-171)、閉塞性黄疸あるいは閉塞性膵炎に対して胆管あるいは膵管と消化管との間に瘻孔を形成する超音波内視鏡下胆管・膵管ドレナージ術等の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 (Giovannini M et al. Endoscopy 2001;33:898-900, Francois E et al. Gastrointestinal Endoscopy 2002;56:128-133)。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 (Wiersema et al. Gastrointestinal Endoscopy 1996;44:656-662) や局所進行膵癌に対する抗腫瘍薬注入術 (Chang KJ et al. Cancer 2000;88:1325-1335) も行われるようになってきている。
- (3) 我々は、この超音波内視鏡ガイド下穿刺術を応用した診断・治療法の研究を行ってきた (Sakamoto H, Kitano M, Kudo M et al. Digestive Endoscopy 2006;18:206-211, Sakamoto H, Kitano M, Kudo M et al. Endoscopy 2007;39:E1-E2, Sakamoto H, Kitano M, Kudo M et al.

Endoscopy 2008;40:E15-E16)。また、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シ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 (Kitano M et al. Gastrointest Endosc 71: 176-179, 2010.)。

2. 研究の目的

- (1) 膵腫瘍性病変は、様々な画像診断を駆使しても確定診断に至らないことがある。超音波内視鏡は、小膵病変を高感度で検出することができるが、膵癌と他の腫瘍性病変との鑑別診断に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検査の膵腫瘍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検査の有用性を検討することを目的とした。
- (2) Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の術前悪性度評価は難しく、一般に切除の病理組織診断と腫瘍径で悪性度が決定されるため、手術適応を決定することに限界がある。造影ハーモニック超音波内視鏡検査により、GIST の悪性度評価が行えるかどうかを検討することを目的とした。
- (3) 原発不明腹腔内腫瘍の良悪性鑑別診断における造影ハーモニック超音波内視鏡検査の臨床的有用性を検討することを目的とした。
- (4) 超音波内視鏡ガイド下腹腔神経叢ブロック術は、癌性疼痛に対する有効かつ安全な疼痛緩和治療法であるが、広範囲に腫瘍が進展している場合には、治療効果に限界があった。そこで、腹腔動脈よりも下方、上腸間膜動脈周囲まで治療薬を注入し、その有効性および安全性を評価することを目的とした。
- (5) 超音波内視鏡ガイド下ドレナージ術は、胆道・膵におけるドレナージ術に応用されてきているが、その有効性、安全性に関して十分に評価されていない。そこで、超音波内視鏡ガイド下胆嚢、胆管および膵管ドレナージ術における有効かつ安全な手技を前臨床研究で検討し、臨床応用での有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 膵腫瘍性病変の質的診断における造影ハ

ーモニック超音波内視鏡検査の有用性。膵充実性腫瘍を指摘された277例に対して造影ハーモニック超音波内視鏡を施行し、造影パターンによる診断能を評価した。さらに、その診断能をMDCTおよび超音波内視鏡下穿刺生検法(EUS-FNA)と比較検討した。

- (2) GIST悪性度評価における造影ハーモニック超音波内視鏡検査の有用性。
上部消化管粘膜下腫瘍が疑われた76例を対象として、造影ハーモニック超音波内視鏡検査を行い、切除後GISTと診断された29例における悪性度評価をEUS-FNAと比較した。さらに、腫瘍内血管の描出率をMDCT、パワードプラ超音波内視鏡と比較検討した。
- (3) 原発不明腹腔内腫瘍の良悪性診断における造影ハーモニック超音波内視鏡検査の有用性。
原発不明の腹腔内腫瘍性病変を持つ43例を対象として、造影ハーモニック超音波内視鏡検査を実施した。病変は、no enhancement、homogeneous enhancement、Heterogeneous enhancementの3通りに分類し、良悪性間での造影パターンを比較した。
- (4) 癌性疼痛に対する超音波内視鏡ガイド下広範囲神経叢ブロック術の有用性。
上腹部の癌性疼痛患者67例を対象として、超音波内視鏡ガイド下腹腔神経叢ブロック術(EUS-CPN)あるいは超音波内視鏡ガイド下広範囲神経叢ブロック術(EUS-BPN)を施行し、薬液注入範囲の領域数とその有効性を比較検討した。
- (5) 超音波内視鏡ガイド下胆道・膵管ドレナージ術の開発。
犬を用いた前臨床研究を行い、超音波内視鏡ガイド下ドレナージ術の安全かつ有効な手技を検討した。また、経乳頭的治療が困難な閉塞性黄疸、急性胆嚢炎、閉塞性膵炎症例に対して、超音波内視鏡ガイド下胆道・膵管ドレナージ術を行い、その成績を評価した。

4. 研究成果

- (1) 膵腫瘍性病変の質的診断における造影ハーモニック超音波内視鏡検査の有用性。
読影者間の κ 値は、0.94であり、良好な再現性が認められた。Hypoenhancementの腫瘍を膵癌とした場合、感度95.1%、特異度89.0%であった。診断精度では、造影ハーモニック超音波内視鏡検査は

MDCTと同等であったが、2cm以下の小病変における診断精度はMDCTよりも優れていた。造影ハーモニック超音波内視鏡検査とEUS-FNAを合わせて診断した場合には、感度が高くなったことより、造影ハーモニック超音波内視鏡検査はEUS-FNAによる診断と相補的役割を担うことが示唆された。

- (2) GIST悪性度評価における造影ハーモニック超音波内視鏡検査の有用性。
造影ハーモニック超音波内視鏡において、腫瘍内不整血管像を検出した場合を高悪性度GISTとした場合、感度、特異度および正診率はそれぞれ100%、63%および83%であった。一方、EUS-FNAの感度、特異度および正診率はそれぞれ63%、92%および81%であった。また、造影ハーモニック超音波内視鏡は、MDCT、パワードプラ超音波内視鏡と比較して、腫瘍内不整血管像の検出率が有意に高値であった。以上より、造影ハーモニック超音波内視鏡検査は、GISTの悪性度評価に有用な診断法であることが示唆された。
- (3) 原発不明腹腔内腫瘍の良悪性診断における造影ハーモニック超音波内視鏡検査の有用性。
読影者間の κ 値は、0.953であり、良好な再現性があることが証明された。また、悪性病変の97%がHeterogeneous enhancementパターンを呈し、造影ハーモニック超音波内視鏡検査が、悪性と良性を鑑別するのに有用な検査であることが考えられた(感度:96.3%、特異度:100%、正診率:97.6%)。
- (4) 癌性疼痛に対する超音波内視鏡ガイド下広範囲神経叢ブロック術の有用性。
注入薬の全領域への到達率が、EUS-BPN群(42%)が、EUS-CPN群(0%)に比べ、有意に高値であった。また、全領域へ薬液が注入された場合は、その他の場合と比べ、短期および長期の有意な疼痛緩和効果が得られた。さらに、広範囲に腫瘍が進展した症例における疼痛緩和効果は、EUS-BPN(79%)が、EUS-CPN(19%)に比べ有意に高値であった。以上より、広範囲に進展した癌による疼痛に対しては、EUS-BPNを選択することが勧められることが考えられた。
- (5) 超音波内視鏡ガイド下胆道・膵管ドレナージ術の開発
前臨床研究では、穿刺針は19G針を使用し、穿刺部の拡張、ステント留置の際には、超音波画像ガイド下で行うことによ

り、ガイドワイヤーやステントの逸脱を防ぐことができることが判明した。また、胆汁や膵液の漏出を防ぐためには、拡張操作をできるだけ早く行えるデバイスが望まれることが考えられた。臨床応用では、経乳頭的治療あるいは外科的治療が不能な症例に対して、超音波内視鏡ガイド下胆道・膵管ドレナージ術を施行した。特に、経乳頭的ドレナージ術が不能な閉塞性黄疸 62 例に対して超音波内視鏡ガイド下胆道ドレナージ術を行い、手技成功率および臨床的改善率が、それぞれ 95-100%および 86-100%であり、有効性は証明された。一方、偶発症発生率は 26%であり、さらに安全な治療法となるには今後の機器・手技の開発が必要と考えられた。

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 15 件)

- ① Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, Murakami T, Takeyama Y, Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography, *American Journal of Gastroenterology*, 107, 2012, 303-310、査読有
DOI: 10.1038/ajg.2011.354.
- ② Sakamoto H, Kimura H, Sekijima M, Matsumoto K, Arao T, Chikugo T, Yamada Y, Kitano M, Ito A, Takeyama Y, Kudo M, Nishio K, Plasma concentrations of angiogenesis-related molecules in patients with pancreatic cancer, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 42, 2012, 105-112、査読有
DOI: 10.1093/jjco/hyr178.
- ③ Kitano M, Sakamoto H, Kudo M, Endoscopic ultrasound: contrast enhancement, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 22, 2012, 349-358、査読有
DOI: 10.1016/j.giec.2012.04.013.
- ④ Sakamoto H, Kitano M, Kamata K, Miyata T, Kadosaka K, Imai H, Takeyama Y, Kudo M, Transcatheter endoscopy for pancreaticobiliary duct diseases (with videos), *Gastrointestinal Endoscopy*, 76, 2012, 892-899、査読有
DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.012.
- ⑤ Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, Kamata K, Komaki T, Imai H, Dote K, Kudo M, Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos), *Gastrointestinal Endoscopy*, 73, 2011, 227-37、査読有
DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.011.
- ⑥ Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Komaki T, Endoscopic ultrasonography and contrast-enhanced endoscopic ultrasonography, *Pancreatology*, 11 Suppl 2, 2011, 28-33、査読有
DOI: 10.1159/000323493.
- ⑦ Komaki T, Kitano M, Sakamoto H, Kudo M, Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: evaluation of a choledochoduodenostomy technique, *Pancreatology*, 11 Suppl 2, 2011, 47-51、査読有
DOI: 10.1159/000323508.
- ⑧ Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, Imai H, Kamata K, Kudo M, Endoscopic ultrasound-guided neurolysis in pancreatic cancer, *Pancreatology*, 11 Suppl 2, 2011, 52-58、査読有
DOI: 10.1159/000323513.
- ⑨ Kitano M, Sakamoto H, Komaki T, Kudo M, New techniques and future perspective of EUS for the differential diagnosis of pancreatic malignancies: contrast harmonic imaging, *Digestive Endoscopy*, 23 Suppl 1, 2011, 46-50、査読有
DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01146.x
- ⑩ Das K, Kitano M, Komaki T, Sakamoto H, Noda K, Suetomi Y, Kudo M, Pancreatic ductal drainage by endoscopic ultrasound-assisted rendezvous technique for pain caused by ductal stricture with chronic pancreatitis, *Digestive Endoscopy* 22, 2010, 217-219、査読有
DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00980.x
- ⑪ Xia Y, Kitano M, Kudo M, Imai H, Kamata K, Sakamoto H, Komaki T, Characterization of intra-abdominal lesions of undetermined origin by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos), *Gastrointestinal Endoscopy*, 72, 2010, 637-642、査読有
DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.013.
- ⑫ Sakamoto H, Kitano M, Kamata K, El-Masry M, Kudo M, Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasonography, *World Journal of Radiology*, 28, 2010, 122-134、査読有

DOI: 10.4329/wjr.v2.i4.122.

- ⑬ Sakamoto H, Kitano M, Kudo M, Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography, World Journal of Radiology, 28, 2010, 289-297、査読有 DOI: 10.4329/wjr.v2.i8.289.
- ⑭ Kamata K, Kitano M, Kudo M, Imai H, Sakamoto H, Komaki T, Endoscopic ultrasound (EUS)-guided transluminal endoscopic removal of gallstones, Endoscopy, 42 Suppl 2, 2010, E331-332、査読有 DOI: 10.1055/s-0030-1255941.
- ⑮ Sakamoto H, Kitano M, Kamata K, Komaki T, Imai H, Chikugo T, Takeyama Y, Kudo M, EUS-guided broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25-gauge needle, American Journal of Gastroenterology, 105, 2010 2599-2606、査読有 DOI: 10.1038/ajg.2010.339.

[学会発表] (計 15 件)

- ① Kitano M, Therapeutic EUS - expanding horizons (Invited lecture), 14th Annual Conference of Society of Gastrointestinal Endoscopy in India, March 1-3, 2013, Gurgaon, India
- ② Kitano M, Contrast enhanced EUS & elastography (Invited lecture), The 6th Meeting of the Society of Gastrointestinal Intervention, Oct 5-6, 2012, Seoul, Korea
- ③ Kitano M, Better imaging, better diagnosis? (Invited lecture), 18th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography, Sep 6-8, 2012, Saint Petersburg, Russia
- ④ Kitano M, Drastic improvement of patency of covered self-expandable metal stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinomas: a randomized multicenter study comparing covered and uncovered stents. Digestive Disease Week 2012, May 19-22, 2012, San Diego, USA
- ⑤ Kitano M, EUS-guided drainage for biliary obstruction after unsuccessful ERCP, 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012 年 5 月 12 日-14 日, 東京
- ⑥ 北野雅之, 造影ハーモニック EUS システムの開発と臨床応用, 第 81 回日本消化器

内視鏡学会総会, 2011 年 8 月 17 日-19 日, 名古屋

- ⑦ Kitano M, Contrast-enhanced harmonic EUS in diagnosing pancreatic neoplasms, 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会, 2011 年 8 月 17 日-19 日, 名古屋
- ⑧ Kitano M, EUS-guided gallbladder drainage as an alternative treatment for malignant biliary obstruction after unsuccessful ERCP: Outcomes of long term follow-up. Digestive Disease Week 2011, May 7-10, 2011, Chicago, USA
- ⑨ Kitano M, Characterization of small pancreatic neoplasms by contrast-enhanced harmonic EUS. 18th United European Gastroenterology Week, October 23-27, 2010, Barcelona, Spain
- ⑩ 北野雅之, EUS ガイド下治療のコツと工夫, 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会, 2010 年 10 月 13 日-16 日, 横浜
- ⑪ Kitano M, Contrast-enhanced harmonic endosonography in diagnosing pancreatic diseases, Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society, July 11-13, 2010, Fukuoka, Japan
- ⑫ 北野雅之, 膵疾患に対する超音波内視鏡ガイド下ドレナージ術, 日本超音波医学会 第 83 回学術集会, 2010 年 5 月 29 日-31 日, 京都
- ⑬ Kitano M, Contrast-enhanced harmonic EUS for diagnosis of pancreatic tumors, 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会 2010 年 5 月 13-15 日, 東京
- ⑭ Kitano M, EUS-guided choledochoduodenostomy followed by endoscopic antegrade biliary stenting via the fistula for treatment of obstructive jaundice with duodenal stenosis, Digestive Disease Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans, USA
- ⑮ Kitano M, EUS-guided gallbladder drainage for treatment of acute cholecystitis and obstructive jaundice, Digestive Disease Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans, USA

[図書] (計 4 件)

- ① 北野雅之, 工藤正俊, 医学書院, 膵癌の

診断と治療方針・疼痛対策. 今日の消化器疾患治療指針 (分担執筆)、2010、773-776

- ② 北野雅之、南江堂、拡張膵管に対する治療. EUS 下穿刺術-Interventional EUS の基礎と実践テクニック- (分担執筆)、2011、157-163
- ③ 北野雅之、羊土社、Interventional EUS の極意「EUS-GBD のコツ」. 胆膵内視鏡治療-手技の極意とトラブルシューティング (分担執筆) 2012、148-151
- ④ 北野雅之、他、日本メディカルセンター、超音波内視鏡ガイド下穿刺術. 消化器内視鏡ハンドブック (分担執筆) 2012、111-122

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：