

総説

膵嚢胞性腫瘍ガイドラインをめぐって～超音波内視鏡診断・治療の役割～

中井 陽介

東京大学 消化器内科

1. はじめに

近年、日常臨床において膵嚢胞性病変に遭遇する機会が増えている。特に健康診断・人間ドックで行われる画像検査あるいは他疾患の精査・経過観察で行われる画像検査などによって偶発的に診断される無症候性膵嚢胞性病変は増加の一途をたどっている。そもそも膵嚢胞性病変は、早期診断が困難な膵臓癌の高危険群であること、あるいは膵臓癌による副次所見の可能性があることから注目を浴びてきた背景がある。しかし罹患率が予想以上に高いことから、医療経済的問題や患者の心理的負担も看過できない状況となっている。このような膵嚢胞性病変の診断および治療方針決定のためのガイドラインとして、いわゆる Fukuoka guideline¹⁾として知られる国際診療ガイドライン¹⁾、2015年 AGA (American Gastroenterological Association) ガイドライン²⁾が発表されているが、一致しない点も少なくあり、臨床現場でも混乱が見られている。ふたつのガイドラインの相違について言及するとともに、診断の中心として用いられている超音波内視鏡(EUS)を用いた新しい診断モダリティであるconfocal laser endomicroscopy (CLE)やablation therapyについても紹介する。

2. 膵癌早期診断のための高リスク群とは

近年膵癌の発症数は年々増加の一途をたどっているが、早期診断は依然として困難であり、切除率は20%程度にとどまっている。早期診断が困難な理由としては、胃癌におけるピロリ菌感染や、肝臓癌における肝炎ウイルスのような危険因子がはっきりしていないことが挙げられる。そのため高危険群の囲い込みや危険因子に対する治療が行えていないことが課題となっている。

近年注目されている膵癌の危険因子としては、糖尿病と膵嚢胞性腫瘍が挙げられる。糖尿病では特に診断後2年以内に膵癌が診断されることが多く³⁾、糖尿病発症自体が膵癌の診断契機となることも知られている。他にも糖尿病治療経過中の血糖コントロール不良や体重減少などが膵癌の徴候であることも報告⁴⁾されており、このような症例では膵癌のスクリーニングを行うことが重要である。一方で糖尿病患者自体の数が非常に多いため全例のスクリーニングは費用対効果の面で検診には適しておらず、さらな

るマーカーの探索が急務とされている。

糖尿病に加えて、膵癌の高危険群として注目されている疾患が膵嚢胞性腫瘍である。我々も膵嚢胞を有する症例では、膵癌の罹患率が一般人口の22.5倍であることを報告している⁵⁾。また膵癌の症例と非膵癌の症例において施行したMRIを比較すると、非膵癌症例における膵嚢胞の頻度は10%であったのに対して、膵癌の症例では56%、癌の頭部側に限っても28%と有意に高頻度であることを示している⁶⁾。一般人口における膵嚢胞の頻度は、対象や検査モダリティによっても大きく異なっており、体外式超音波検査では0.21%⁷⁾、CT検査では2.6%～5.4%^{8,9)}、MRIでは2.4%～13.5%^{10,11)}と報告されている。我々の検討でも、ドックで施行したMRIでは13.7%に膵嚢胞を合併しており、とくに糖尿病・インスリン抵抗性などと膵嚢胞の関連が示唆されており、上記膵癌の高危険群は密接にかかわっている可能性がある。

3. 膵嚢胞性病変に対する画像診断

膵嚢胞性腫瘍は、粘液性腫瘍と漿液性腫瘍に大別される。粘液性腫瘍には、膵管内乳頭状粘液性腫瘍(Intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)や粘液性嚢胞腫瘍(Mucinous cystic neoplasm: MCN)があり、漿液性腫瘍には漿液性嚢胞腫瘍(Serous cystic neoplasm: SCN)がある。他にsolid pseudopapillary neoplasm (SPN)や嚢胞変性した膵内分泌腫瘍・膵炎に伴う膵仮性嚢胞も鑑別に挙げられる。各嚢胞性腫瘍の特徴を表1に示す。

膵嚢胞性腫瘍に対する画像診断法としては、体外式超音波検査、CT、MRI/MRCP、EUS、ERCPが挙げられる。その長所・短所を表2に示す。膵嚢胞診療ガイドラインでは、MRCPとEUSによる精査およびサーベイランスが推奨されている。MRCPの特長は、膵管および嚢胞の全体像の評価が容易であることから時系列での評価に適している点である。一方、EUSは高い空間分解能を持つことから、嚢胞内に存在するmural noduleの評価に有用である。特に最近では超音波用造影剤を用いることによって、正確な評価が可能になっており、注目されている。短所としては、術者の技能によって得られる画像が異なること、侵襲が大きいことが挙げられる。ERCPは、膵管の詳細な評価や膵液の採取が可能である一方で、ERCP後膵炎のリスクが問題点である。

4. 膵嚢胞性腫瘍の診療ガイドライン

膵嚢胞性腫瘍に対するガイドラインとしては、IPMN/MCNの国際診療ガイドラインとして2006年にいわゆるSendai Guideline¹²⁾が、さらに2012年にはFukuoka Guideline¹⁾として改訂が行われている。これに対して2015年によりシンプルなAGA guideline²⁾が発表された。いずれのガイドラインもエビデンスレベルが高い報告が少ない中でのガイドラインであることから、その優劣の評価は難しいが、筆者の印象は前者が悪性腫瘍を出来る限り拾い上げるという考え方であるのに対して、後者はよりサーベイランスにおけるコストをより重視しているものとなっている。

国際診療ガイドラインにおける診断およびサーベイランスのアルゴリズムを図1に示す。悪性化の危険因子として、high risk stigmataとworrisome featureが定義されている。high risk stigmataとは、閉塞性黄疸を伴う膵頭部病変・

solid componentを伴う嚢胞・造影効果を伴う嚢胞内結節・主膵管径10 mm以上のいずれかと定義されており、切除が推奨されている。一方worrisome featureとは、嚢胞径3 cm以上、嚢胞壁肥厚、主膵管径5-9 mm、黄疸がない総胆管拡張のいずれかと定義されており、このような症例ではEUSでの精査が推奨されている。精査によって、high risk stigmataに合致する所見、あるいは病理所見で悪性所見が得られた場合には切除を検討するという方針が示されており、切除以外の病変は嚢胞径によってMRIあるいはEUSによる定期的な経過観察が推奨される。

一方、AGAによるガイドラインは、偶発的に診断された膵嚢胞性腫瘍を対象としている点が、まずIPMNとMCNを対象とした国際診療ガイドラインと異なる。AGAガイドラインにおいて手術を検討する所見、つまり国際診療ガイドラインのhigh risk stigmataに該当する所見としては、solid componentを伴う嚢胞・主膵管拡張・EUS-FNAで悪

表 1. 膵嚢胞性腫瘍の特徴

	IPMN	MCN	SCN
年齢	50-70	40-60	50-70
性別	男性>女性	女性	女性>男性
部位	頭部>体尾部、多発	体尾部	体尾部>頭部
典型的な画像所見	多房性（ブドウの房状）、膵管との交通、膵管拡張	類円形（Cyst-in-cyst）、辺縁に石灰化	微小嚢胞の集簇(蜂の巣状)、中心に石灰化
嚢胞液の性状	粘調	粘調	漿液性
嚢胞液 CEA	高	高	低
嚢胞液 Amylase	高	低	低
嚢胞液細胞診	粘液含有細胞	粘液含有細胞	稀に立方円柱上皮

表 2. 膵嚢胞性腫瘍に対する各種画像診断の特徴

モダリティ	長所	短所
体外式超音波	低侵襲	死角が多い
CT	腫瘍描出能が高い	被爆がある
MRI	低侵襲・膵全体の膵管像の評価が可能	腫瘍の描出能がやや低い
EUS	高い空間分解能	診断能が術者の技術による 侵襲がやや大きい
ERCP	膵管像の評価・膵液細胞診が可能	侵襲が大きい・ERCP 後膵炎の可能性

性を疑う所見とされており、画像だけでなく、EUS-FNAによる病理診断が重視されている。次に国際診療ガイドラインのworrisome featureに相当する所見としては、嚢胞径3 cm以上、主膵管拡張、嚢胞内結節とされているが、国際診療ガイドラインと異なり、このうち2つの条件を満たす症例がEUSの適応となり、かつFNAを施行することが推奨されている。さらに大きく異なるのがこのような所見を満たさない症例に対するサーベイランスである。このような症例ではAGAガイドラインでは1年後MRIでの経過観察、以降は2年毎のMRIとされており、特に3 cm未満のものは5年間変化がなければサーベイランスを中止するとされている。これに対して、国際診療ガイドラインは、より頻回かつ2 cm以上のものはEUSも併用したサーベイランスを推奨しており、またサーベイランスの終了については規定していない点が大きく異なっている。二つのガイドラインの相違点を表3にまとめる。この相違点について

は、エビデンスがない点であることから、今後より大規模の研究での長期的な検討が報告されることにより解決すべき課題と言える。

5. 膵嚢胞性腫瘍に対するEUS-FNAによる診断

膵嚢胞性腫瘍に対する診断法としてのEUS-FNAは以前から報告されている。22 gaugeのEUS-FNA針を用いてEUSガイド下に嚢胞を穿刺し、嚢胞液を吸引・採取するという方法が一般的である。日常臨床で現在行われている嚢胞液の評価項目を表1に示す。現状では細胞診による良悪性の鑑別以外には、粘液性腫瘍と漿液性腫瘍の鑑別という観点から行われていることに注意が必要である。特に嚢胞液中CEA $\geq$ 192 ng/mLの場合には粘液性腫瘍が79%¹³⁾とされているものの、悪性病変の診断は不可能なため、必ずしも外科的切除の適応の判断には有用でないという欠点がある。一方で嚢胞液の細胞診は、悪性病変の診断とい

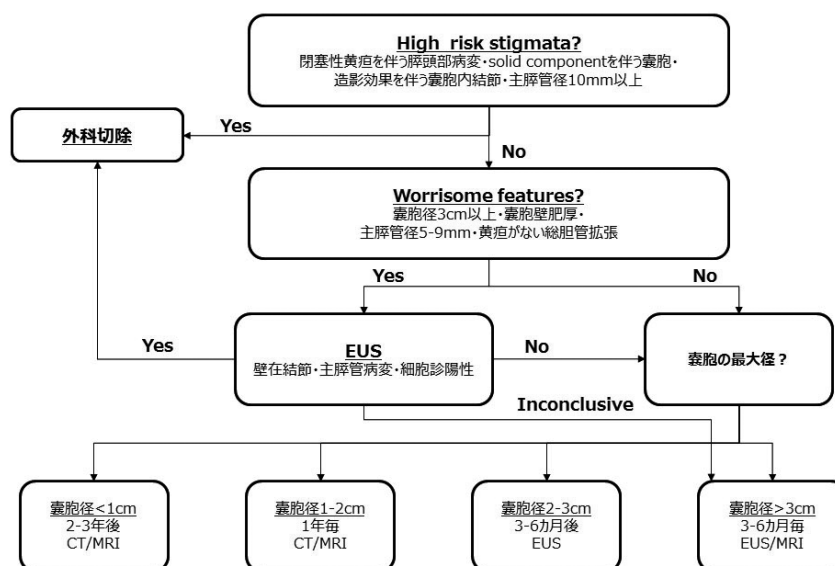


図1. IPMN/MCN国際診療ガイドラインのアルゴリズム。

表3. 国際診療ガイドラインとAGAガイドラインの相違点

	国際診療ガイドライン	AGA ガイドライン
対象	IPMN/MCN が疑われる症例	偶発的に診断されたすべての膵嚢胞
推奨される画像診断	膵プロトコール CT あるいは MRI	MRI/MRCP
EUS(-FNA)を行う基準	いずれか一つの危険因子	少なくとも二つの危険因子
サーベイランス	嚢胞径に応じて EUS も含めた頻回のサーベイランス	1 年後 MRI、以降は 2 年毎 MRI
サーベイランス終了の規定	記載なし(切除症例で SCN あるいは浸潤癌を伴わない MCN は不要)	5 年間のサーベイランスで変化を認めない症例

う意味では特異度は高いが、cellularityに乏しく、感度が低い点が大きな課題である。これらの問題点を解決するために、複数のmolecular markerの研究が報告されているが、また実用化されているものはない。最近ではFNA穿刺針内に挿入可能なminiature biopsy forcepsを用いたEUS-guided through-the-needle forceps biopsy (EUS-TTNFB)¹⁴⁾も報告されており、嚢胞壁の生検検体による診断能向上が期待されている。同様にFNA穿刺針内に挿入可能な画像診断デバイスが開発されており注目されている。特にconfocal laser endomicroscopy (CLE, 図2)は欧米を中心に内視鏡手技中に病理像に近い画像が得られるvirtual biopsyとして、広まっている。特にこれまで診断が困難であった膵嚢胞性腫瘍において、IPMN, MCN, SCNだけでなく、膵内分泌腫瘍に特異的な画像所見が相次いで報告されており、診断能向上をもたらす機器として非常に期待されている¹⁵⁾。

本邦においては、悪性の膵嚢胞性腫瘍に対してEUS-FNAを施行し、腹膜播種をきたした症例が報告されて以来、膵嚢胞性腫瘍に対するEUS-FNAは積極的には行われていない。一方で、欧米からは術前のEUS-FNAの有無によって播種率に違いは認めないという報告¹⁶⁾もされていることから、膵嚢胞性腫瘍に対するEUS-FNAは日常臨床として行われるなど大きな違いがある状況となっている。今後上記のような新しい嚢胞液の分子マーカーやデバイスが開発されれば、より診断的意義が高くなることから、リスク・ベネフィットの観点からも本邦でのEUS-FNAも許容される可能性があると思われる。

6. 膵嚢胞性腫瘍に対するablation therapy

膵嚢胞性腫瘍に対するEUS-FNAは、診断法としてだけ

でなく、近年では治療の手段としても用いられるようになってきている。つまり、FNA針を通して薬剤を嚢胞内に注入することにより、嚢胞壁をablationする治療法である。使用する薬剤としては、エタノールによる報告が多くされているが、paclitaxelを注入する試みも報告されている。EUS-FNAを用いたablation therapyの有効性は、嚢胞消失率30-70%と報告されており、偶発症は、腹痛8%、急性膵炎2%と報告されている¹⁷⁾。

対象となる膵嚢胞性腫瘍は、1.悪性所見のない良性と思われる病変、2.嚢胞径2-4 cm、3.単胞性あるいは2-3胞性、4.主膵管との交通がない病変とされているが、その長期予後なども明らかでないため、本邦ではほとんど行われていない。しかし近年偶発的に診断される膵嚢胞性腫瘍が急激に増加しており、サーベイランスに伴う医療コストや患者側の心理的負担なども考えると、今後その臨床的有用性については積極的に検討すべきかもしれない。

7. まとめ

膵嚢胞性腫瘍の診療ガイドラインの違いとその中でのEUSの診断的意義と治療の試みについて概説した。現在日常臨床で用いられている画像診断・血液検査は十分なものとは言えず、今後新しい検査・手技の開発は、診断機会が急激に増加している膵嚢胞性腫瘍の臨床には必須である。膵嚢胞性腫瘍の代表ともいえるIPMNは本邦から初めて報告したものであり、IPMNを中心とした膵嚢胞性腫瘍に対する画期的な診断・治療法が本邦から開発・報告されることを期待したい。

参考文献

- 1) Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97.
- 2) Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 819-22; quiz 12-3.
- 3) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95-101.
- 4) Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, et al. Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes onset age. *J Gastroenterol* 2013; 48: 238-46.
- 5) 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.



図2. Confocal laser endomicroscopy.

- 6) Matsubara S, Tada M, Akahane M, et al. Incidental pancreatic cysts found by magnetic resonance imaging and their relationship with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 1241-6.
- 7) Ikeda M, Sato T, Morozumi A, et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. *Pancreas* 1994; 9: 508-12.
- 8) Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 802-7.
- 9) Zanini N, Giordano M, Smerieri E, et al. Estimation of the prevalence of asymptomatic pancreatic cysts in the population of San Marino. *Pancreatol* 2015; 15: 417-22.
- 10) de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 806-11.
- 11) Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2079-84.
- 12) 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.
- 13) Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330-6.
- 14) Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, et al. A pilot study of EUS-guided through-the-needle forceps biopsy (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 158-62.
- 15) Nakai Y, Iwashita T, Park DH, et al. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1204-14.
- 16) Yoon WJ, Daglilar ES, Fernández-del Castillo C, et al. Peritoneal seeding in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas patients who underwent endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: the PIPE Study. *Endoscopy* 2014; 46: 382-7.
- 17) Oh HC, Brugge WR. EUS-guided pancreatic cyst ablation: a critical review (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 526-33.