

# EUS Elastographyの 有用性と可能性

The Usefulness and Potential of EUS Elastography

糸川 文英 <sup>1)</sup>	Fumihide Itokawa	糸井 隆夫 <sup>1)</sup>	Takao Itoi
森安 史典 <sup>1)</sup>	Fuminori Moriyasu	土田 明彦 <sup>2)</sup>	Akihiko Tsuchida
長尾 俊孝 <sup>3)</sup>	Toshitaka Nagao	大城 久 <sup>3)</sup>	Hisashi Ooshiro

<sup>1)</sup>東京医科大学病院 消化器内科  
<sup>2)</sup>東京医科大学病院 消化器外科  
<sup>3)</sup>東京医科大学病院 病理診断部

消化器領域(特に胆膵、消化管粘膜下腫瘍)における超音波内視鏡(Endoscopic ultrasonography : EUS)Elastographyについて解説した。EUS Elastographyは対象物の組織硬度を正確に反映しており、膵癌に対する感度は高かった(98.6% 71/72)。ただし進行慢性膵炎例と膵癌との鑑別は困難であった。膵癌と腫瘤形成性膵炎との客観的に半定量化する手法のStrain Ratio (SR)では膵癌vs腫瘤形成膵炎 =  $39.08 \pm 20.54$  vs  $23.66 \pm 12.65$  ( $p < 0.05$ )であり膵癌で高い傾向を示した。EUS Elastographyは胆膵疾患、リンパ節、消化管粘膜下腫瘍の良悪性鑑別における精査法の一つとして期待される。

We described as endoscopic ultrasound Elastography in digestive area (in particular pancreas, biliary tract, gastrointestinal submucosal tumor, lymph node). EUS Elastography has been accurately reflect the organization hardness of the object, (98.6% 71/72) sensitivity to pancreatic cancer was high. However differentiation from pancreatic cancer and severe chronic pancreatitis cases was difficult. To distinguish from mass forming pancreatitis and pancreatic cancer by objective evaluation we used strain ratio(SR). Pancreatic cancer vs mass forming pancreatitis =  $39.08 \pm 20.54$  vs  $23.66 \pm 12.65$  ( $p < 0.05$ ). EUS Elastography is expected to be one of the modality in good malignant discrimination biliary pancreatic disease, lymph nodes, gastrointestinal submucosal tumor.

**Key Words:** EUS, Elastography, Pancreatic Cancer, Pancreatobiliary Disease, Gastrointestinal Submucosal Tumor

## 1. はじめに

超音波内視鏡(Endoscopic ultrasonography : EUS)は体外式超音波検査(US)と比較しより高い周波数(5~20MHz)にて観察ができるため、高い空間分解能・解像度が得られ胆膵疾患における質的診断、良悪性の鑑別、特に膵癌早期診断に重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。また超音波内視鏡下針穿刺吸引生検法(EUS-guided fine needle aspiration : EUS-FNA)の登場によりEUSは画像診断から組織診断まで行うことが可能となっている。さらに画像診断の進歩により組織弾性を映像化するElastography、そして造影超音波検査もEUS下に施行可能となっている。今回胆膵領域、リンパ節および消

化管粘膜下腫瘍のEUS Elastographyの有用性と可能性について解説する。

## 2. 超音波内視鏡(EUS)Elastography

### (1)EUS Elastography

Real-time Tissue Elastography<sup>\*1)</sup>(以下Elastography)は、2003年日立メディコ(現日立アロカメディカル)により世界に始めて製品化された組織の硬さを映像化する技術である<sup>2)~4)</sup>。組織硬度の軟を赤、中間を緑、硬を青として1-256の階調に

映像化しそれをBモード画像に重ねて観察をする<sup>5)</sup>。当初体外式超音波下にて乳癌、甲状腺、前立腺、肝領域に用いられ、近年EUSにこの技術が搭載され胆・膵疾患、消化管粘膜下腫瘍、リンパ節精査の一翼を担っている<sup>6)</sup>。観測装置はHI VISION 900、HI VISION Avius<sup>®2</sup>(日立アロカメディカル製)(図1a、b)、使用スコープはEG3630UR、EG3670URK、EG3870UTKである(図1c～f)。



図1：超音波装置とEUSスコープ

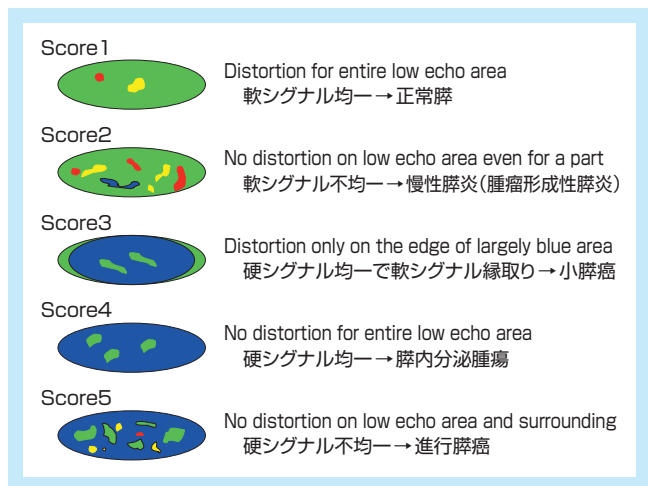


図2：Elastic score(文献7より引用)

## (2)膵疾患におけるEUS Elastography

Giovanniniら<sup>7)</sup>がElastic score(図2)として膵腫瘍を5型に分類し良悪性の感度100%特異度67%と報告した。その後、分類を簡略化して多施設検討したところ、良悪性の感度92.3%特異度80.0%であったとしている<sup>8)</sup>。

これをもとにわれわれも同法にて検討し、感度96.3%(78/81)特異度64.3%(9/14)、PPV94.0%(78/83)、NPV64.8%(9/12)、正診率91.6%(87/95)であった(表1)<sup>9)</sup>。われわれは膵疾患を4群(1.正常コントロール、2.慢性膵炎、3.P-NET、4.通常型膵癌)に分類し、それらをScoreとの対比を行った。コントロール群である正常膵は全例Score1を満たしており、膵癌はほぼ全例98.6%(71/72)でScore5を満たした(図3)<sup>10)</sup>。しかし

表1：ElastographyのScoreによる良悪性の鑑別(文献8より引用)

		最終診断	
		悪性 (n=72)	良性 (n=14)
Elastography	悪性	71	5
	良性	1	9

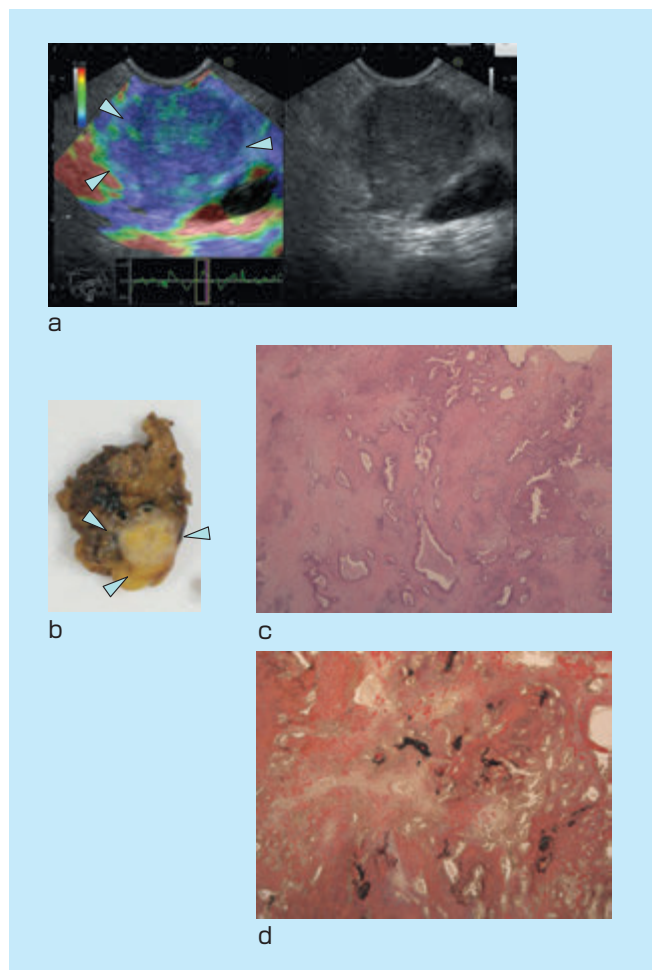


図3：膵癌のEUS Elastography

a：矢頭の部分に内部不均一な低エコー腫瘍を認め、ElastographyではScore5(硬シグナル不均一)を示している。  
b：切除固定標本肉眼像  
c：病理組織像：線維化のなかに管状腺癌を認め膵癌と診断した。  
d：病理組織像EVG染色。線維化が著明である。

慢性膵炎群では腫瘍の無い群で66.7%(4/6)、腫瘍群で71.4%(5/7)とScore2を満たすものが多かったが(図4a)、良好な値とはいえなかった。不一致例の検討をしてみるとBモードにて慢性膵炎の診断基準(石灰化、点状高エコー、分葉エコー、不整に拡張した主膵管、分枝膵管拡張など<sup>11)</sup>)が多いほどScore5のように映り、膵癌との鑑別は困難であった(図4b)。自己免疫性膵炎の場合、慢性膵炎のScoreを満たすものは57.1%(4/7)であった。図5aのごとく炎症が強く浮腫を形成している時期は比較的軟らかくScore2を満たし、図5bのようにある程度burn outした時期では硬くなってScore5

に近似していくことが示唆された。これは窪田ら<sup>12)</sup>の報告でもAIPが進行するにつれて線維化が進行し所見も変化していくとあり、今回の結果と一致している。

P-NETは報告では“Score4硬シグナル均一”(図6a)とあるが<sup>7)</sup>、9例の検討で一致率は33.3%(3/9)とばらつきが見られた。なかでも軟シグナルを示すもの(図6b)が2例存在した。これらの切除標本を病理組織学的に検討すると硬シグナル例は、内部の線維の量が軟シグナル例と比べて多く(図6c、d)、この違いが硬度の差として反映されたものと考えられた。自己免疫性膵炎やP-NETの結果から本手法による疾患の特定に

図4：慢性膵炎のEUS Elastography (文献10より引用)

- a：中等度進行例：点状高エコー、網目状線状エコーが目立つ石灰化も一部見られる。ElastographyではScore2に矛盾しない。
- b：高度進行例：膵管はびまん性に拡張し石灰化も認める。ElastographyではあたかもScore5の様に見える。

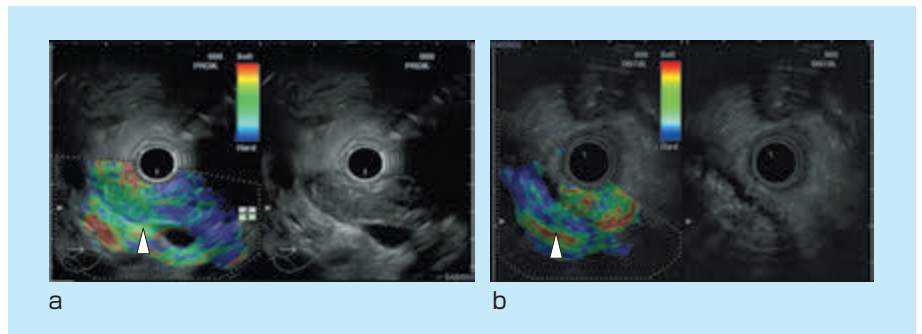


図5：自己免疫性膵炎におけるEUS Elastography(文献10より引用)

- a：初発例：膵はびまん性に腫大し低エコーを呈するも内部はまだら状に高低エコー部分が混在している。ElastographyではScore2であった。
- b：発症2年再燃例：膵は腫大も先ほどに比べ低エコーが強く辺縁も不整である。ElastographyではScore5と判断した。

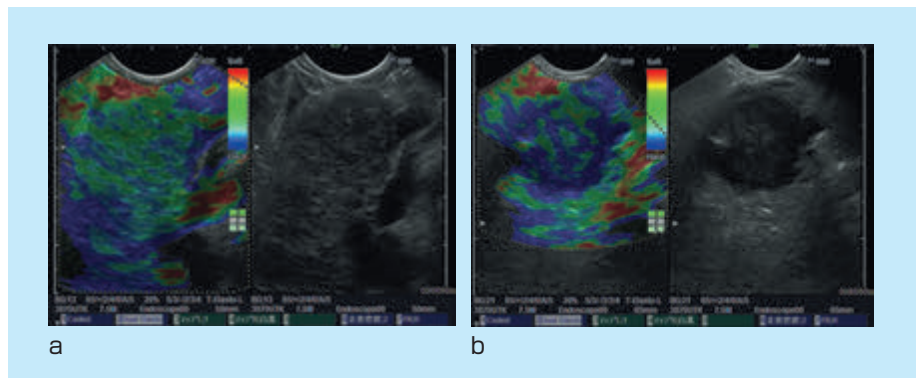
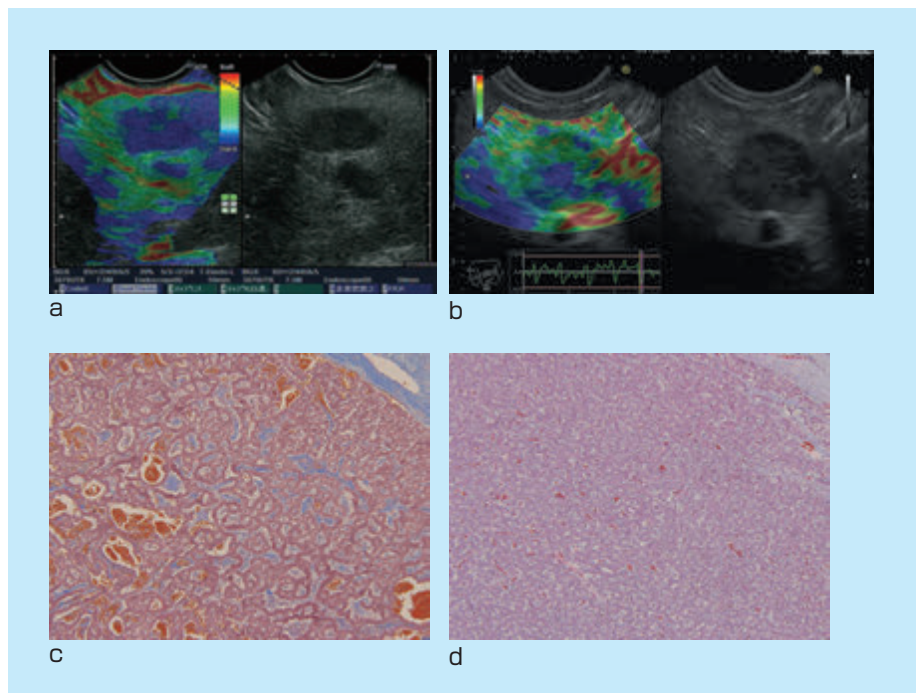


図6：“硬い”P-NETと“軟らかい”P-NET (一部文献9より引用)

- a：硬シグナルなP-NET
- b：軟シグナルなP-NET
- c：aのマッサントリクローム染色。線維(青)が腫瘍内を網目状に走行している。
- d：bのマッサントリクローム染色。腫瘍内部に線維をほとんど認めない。





はある程度制限はあるものの、悪性所見を拾い上げる感度は良好で、正確に対象物の硬さを反映していたことが分かった。

### (3)EUS Elastographyによる胆道疾患評価

いままで胆道疾患に対する本法の有用性の報告ははっきりと示されていないが、EUSにて描出が可能であればその評価も可能と考えられる。有用であった1例を呈示する。乳頭浸潤型胆嚢癌の進達度(線維化の深度)を正確に捉えた例である。EUSにて腫瘍が硬シグナル均一に描出され、最外層の高エコー部(漿膜下層以深)が軟シグナル層として捉えられた(図7a)。切除標本を検討すると腫瘍中心はEVG染色にて線維化が豊富で硬シグナルに一致し(図7b)、深部は脂肪が均一に保たれEVG染色でも線維量が少なく軟シグナルに一致する(図7c、d)。最終病理診断は胆嚢癌(中分化型腺癌)進達度漿膜下層であった。

### (4)EUS Elastographyによるリンパ節評価

リンパ節の良悪性鑑別は疾患予後を大きく左右するためその診断は重要である。EUS Bモードにおける基準(低エコー、円形、境界明瞭、10mm未満)をもとに判定すると正診率は50-100%とされている<sup>13)</sup>。EUS-FNAによる正診率は85%を超える報告が多い<sup>14)</sup>。しかしながら、この成績は穿刺する適

切なリンパ節の選定に依存している。Elastographyはその標的リンパ節の選定能の向上に寄与すると考えられる。その基準は悪性の基準を硬シグナルなどの組織硬度を基準にしていることが多い(図8)<sup>7)8)</sup>。最近のEUS Elastographyのリンパ節のmeta-analysisでは感度88%、特異度85%とそれぞれ良好な成績を示している<sup>15)</sup>。

### (5)EUS Elastographyによる消化管粘膜下腫瘍評価

消化管粘膜下腫瘍(以下SMT)に対するEUSアプローチ法としてGastrointestinal stromal tumors(GIST)の鑑別が重要である。これは消化管筋層から発生する紡錘型間葉系腫瘍で治療の絶対適応となる。一般的に低エコー腫瘍として認められる(図9a~d)。自験例としてElastographyでは硬シグナル均一なことが多いが、大きさが大きいものや内部壊死出血などがあればそのパターンは変化する(図9e)。その他のSMTの良悪性の基準はサイズ、形態、エコーレベルそして組織の硬度とその分布が挙げられる。なかでも良性の範疇としてはサイズ30mm以下、表面平滑、内部均一エコーパターン、非浸潤性、組織硬度は軟であることが挙げられる。これに対して悪性は30-40mm以上、表面不整または不明瞭、内部不均一、浸潤像や周囲のリンパ節腫脹、組織は硬であるまたは不均一硬であることである<sup>6)</sup>。

図7：胆嚢癌のElastographyと組織標本

- a：胆嚢のEUS像。乳頭型の広基性腫瘍(矢頭)。Elastographyでは腫瘍部は硬シグナル(青)で最外層高エコー層(腫瘍深部)は軟シグナル(赤)を示している。
- b：病理組織像EVG染色：腫瘍部は線維化が著明である。
- c：病理組織像：腫瘍深部(漿膜下層)の脂肪組織が保たれている(矢印)。
- d：EVG染色：同部位の線維化も粗である(矢印)。

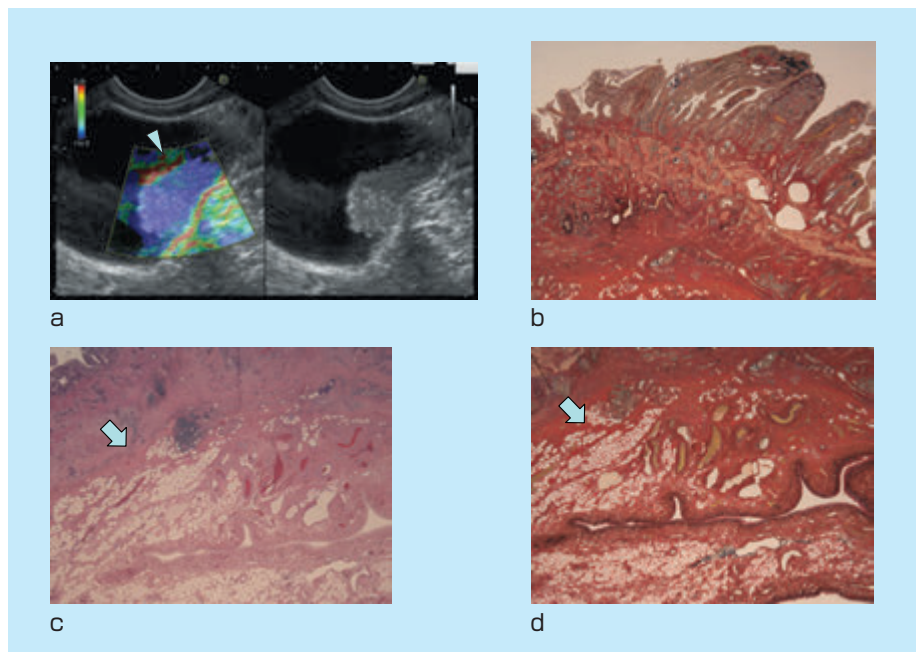
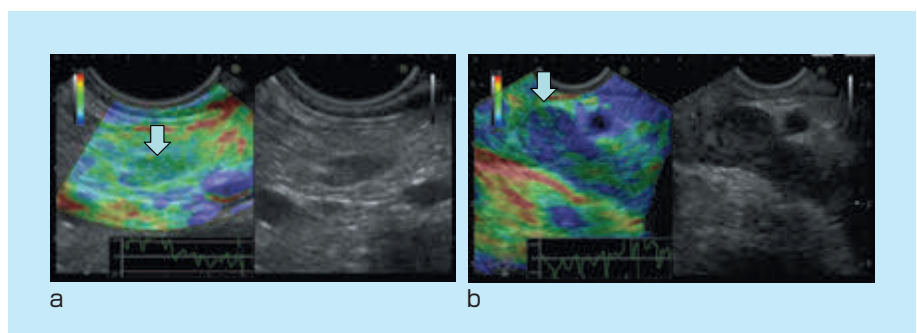


図8：リンパ節のElastography

- a：良性：扁平なリンパ節は軟シグナルを示している(矢印)。
- b：悪性：類円形で低エコーな形態を認める。硬シグナルを示している(矢印)。



(6)EUS Elastographyによる膵疾患の客観的評価

さきの検討で本手法の有用性は証明されたが、主観的な要素が否めず、客観的な評価が必要とされてきた。そこで半定量化が可能なStrain Ratio(歪み比:SR)が開発された<sup>16)</sup>。SRとはElastographyにおいて任意の2カ所の歪みの比を数値化するものである。われわれも腫瘍と非腫瘍部のSRを計測した(図10)。この方法で腫瘍形成性膵炎と膵癌の群のSR値を比較検討したところ有意に膵癌群にて高い値(より硬い)となった(膵癌 vs 腫瘍形成膵炎 =  $39.08 \pm 20.54$  vs  $23.66 \pm 12.65$ ,  $p < 0.05$ )(図11)。ほかの客観的な手法としてはSáftoiuらが<sup>17)</sup>ソフトウエアの開発によりヒストグラム解析にて感度91.4%、特異度87.9%、正診率89.7%、またNeural-networkの評価にて良悪性の鑑別が95%に可能であったとしている。

3. 今後の展望

EUSのBモード自体でもその診断能が良好であるがそれでも診断の限界はあり、これにElastographyが相補的に存在する。しかもボタン一つで施行可能でありその簡便さは大きな利点である。また同機種では第二世代経静脈性造影超音波剤SonazoidによるEUS下造影超音波検査(造影ハーモニックEUS)も可能となり対象物の詳細な検討がなされている。このElastographyと造影EUSのコンビネーションによる検討も行われており、Sáftoiuら<sup>18)</sup>は膵の硬く、hypovascularな腫瘍をヒストグラム解析やVascularity Indexによって良悪性の鑑別の感度75.8%、特異度95.2%、正診率83.3%、PPV96.2%、NPV71.4%と良好な結果を報告している。またEUS Bモードでは腫瘍同定が困難な例に遭遇することがある。このような場合でElastographyによる腫瘍同定能向上の検討では全例腫瘍を同定し易くなり、Bモードでは認識で

図9: GISTのElastography

- a: 境界明瞭な低エコー腫瘍。均一な硬シグナルを示している。
- b: 切除固定標本肉眼像: 粘膜下に境界明瞭な白色腫瘍を認める(矢印)。
- c: 病理組織像: 紡錘型細胞が索状に配列している。
- d: 免疫組織学的にc-kit(CD117)陽性でありGISTと診断した。
- e: 他のGIST症例。先ほどと異なり軟シグナル不均一(矢印)である。

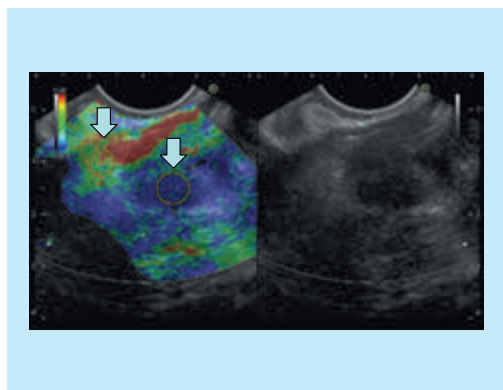
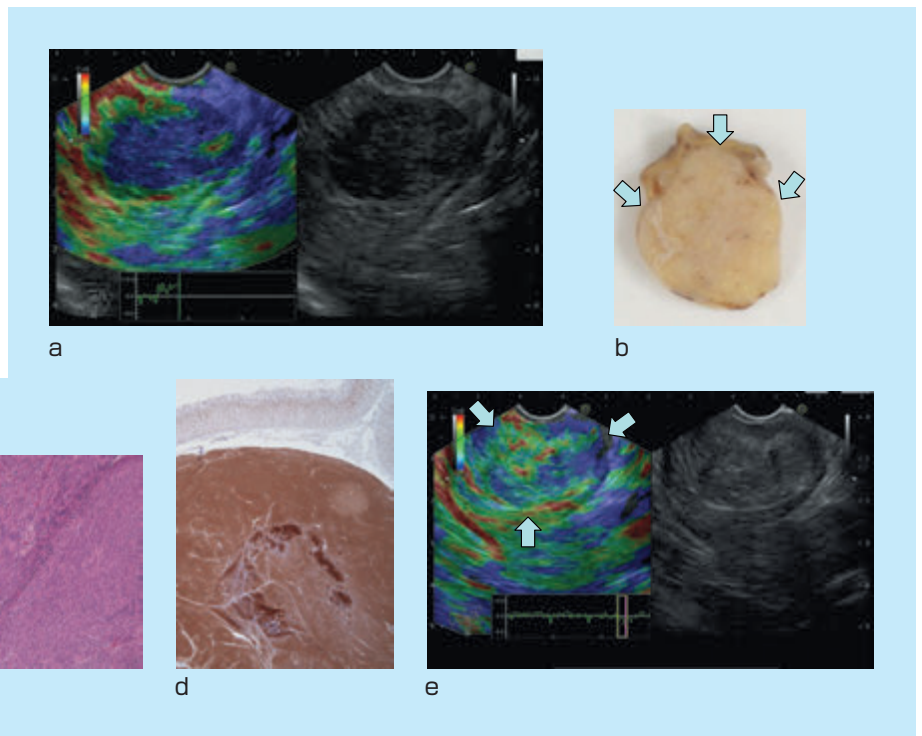
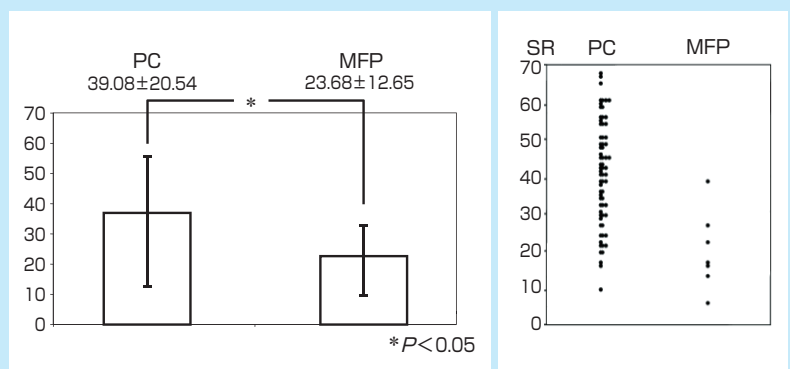


図10: Strain Ratioの実際

膵癌例: 腫瘍部と軟部組織とのROIを取り(矢印)、比を計測している。



a: 平均と標準偏差

b: 分布図

図11: 膵癌と腫瘍形成性膵炎のSR(文献9より引用)

きなかった腫瘍の可能性が高い部分も描出することが可能であった(図12)。

さらにEUS-FNAも万能な手技ではなく、穿刺困難であったり、適正検体が採取できないなどによって治療方針が決定できないことに直面することもある。こうした場合にもElastographyや造影EUS所見において悪性が強く示唆される場合にはFNAによる再検や外科的切除を強く勧める根拠となりうると思われる。

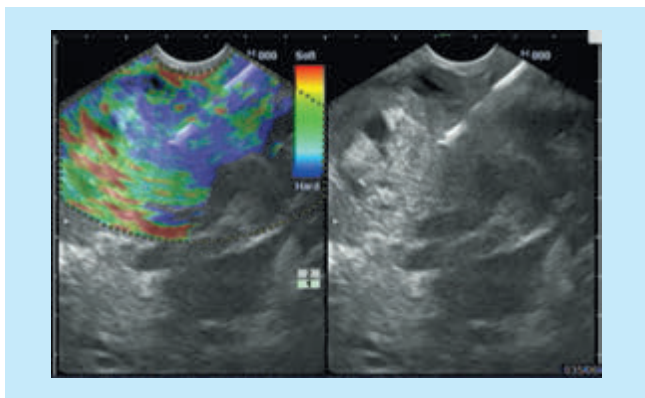


図12 : Elastography-guide FNA

Bモードにて腫瘍局在同定困難である。Elastographyにて腫瘍の可能性の高い部分が同定でき穿刺、その後病理組織的にも確定診断可能であった。

#### 4. おわりに

消化器領域におけるEUS Elastographyについて述べた。BモードEUSに加えてElastography、CE-EUS、EUS-FNAによって三位ないし四位一体となり情報を収集することにより今後さらなる“正確な診断”が患者にもたらされていくことが期待される。

※1 Real-time Tissue Elastography、※2 HI VISION Aviusおよび Aviusは株式会社日立メディコの登録商標です。

#### 参考文献

- 1) 真口宏介 : 胆・膵領域のEUS・IDUSの役割. 消化器画像, 2 : 283-285, 2002.
- 2) Ueno E, et al. : Dynamic tests in real-time breast echography. Ultrasound Med Biol, 14 : 53-57, 1988.
- 3) Shiina T, et al. : Strain imaging using combined RF and envelope autocorrelation processing. Proc. IEEE Ultrason. Symp, 1331-1334, 1996.
- 4) 伊藤吾子, ほか : 乳腺疾患におけるElastographyの臨床応用. New wave of breast and thyroid sinology, 6 : 50-51, 2003.
- 5) Săftoiu A, et al. : Endoscopic ultrasound elastography: a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. J Gastrointest Liver Dis, 15 : 161-165, 2006.
- 6) Dietrich CF, et al. : Real time elastography endoscopic ultrasound (RTE-EUS), a comprehensive review. Eur J Radiol, in press, 2013.
- 7) Giovannini M, et al. : Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. Endoscopy, 38 : 344-348, 2006.
- 8) Giovannini M, et al. : Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. World J Gastroenterol, 15 : 1587-1593, 2009.
- 9) Itokawa F, et al. : EUS-elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. J Gastroenterol, 46 : 843-853, 2011.
- 10) 糸川文英, ほか : 膵疾患におけるEUSの役割. 肝胆膵画像, 14 : 141-152, 2012.
- 11) Catalano MF, et al. : EUS-based criteria for diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc, 69 : 1251-1261, 2012.
- 12) 窪田賢輔, ほか : EUSによるearly-and advance-stageの自己免疫性膵炎診断の提言. Gastroenterol Endosc, 52 : 2745-2754, 2010.
- 13) Jansen J.(E)US elastography: current status and perspectives. Zeitschrift fur Gastroenterologie, 46 : 572-579, 2008.
- 14) Jenssen C, et al. : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology-an overview. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, 23 : 743-759, 2009.
- 15) Xu W, et al. : EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy, 74 : 1001-1009, 2011.
- 16) Waki K, et al. : Investigation of strain ratio using ultrasound elastography technique. 2007\_09 Proc. ISICE2007 : 449-452.
- 17) Săftoiu A, et al. : Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Gastrointest Endosc, 68 : 1086-1094, 2008.
- 18) Săftoiu A, et al. : Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos) Gastrointestinal endosc, 72 : 739-747, 2010.