



Title	膵臓癌における超音波せん断波弾性測定法を用いた分散画像の臨床的意義の検討
Author(s)	瀧新, 悠之介
Description	配架番号 : 2770
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15452号
Issue Date	2023-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15452
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89989
Type	doctoral thesis
File Information	TAKISHIN_Yunosuke.pdf



学位論文

膵臓癌における超音波せん断波弾性測定法を用
いた分散画像の臨床的意義の検討
(Clinical significance of dispersion imaging in
shear wave elastography in the field of
pancreatic cancer)

2023年3月

北海道大学

瀧新 悠之介

学位論文

膵臓癌における超音波せん断波弾性測定法を用
いた分散画像の臨床的意義の検討
(Clinical significance of dispersion imaging in
shear wave elastography in the field of
pancreatic cancer)

2023年3月

北海道大学

瀧新 悠之介

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	10 頁
結果	17 頁
考察	28 頁
結論	32 頁
謝辞	33 頁
利益相反	34 頁
引用文献	35 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究は以下の雑誌に投稿中である。

Yunosuke Takishin, Masaki Kuwatani, Mutsumi Nishida, Tomoko Mitsuhashi, Kosuke Nagai, Ryutaro Furukawa, Hajime Hirata, Koji Hirata, Kazumichi Kawakubo, and Naoya Sakamoto

Clinical significance of dispersion imaging in shear wave elastography in the treatment and diagnosis of pancreatic cancer

Journal of Gastroenterology and Hepatology (修正原稿の査読中)

本研究は以下の学会で発表した。

瀧新 悠之介、桑谷 将城、西田 睦、三橋 智子、岸 法磨、永井 孝輔、古川 龍太郎、平田 甫、川久保 和道、坂本 直哉

膵臓癌における shear wave elastography と shear wave dispersion 測定
の臨床的意義の検討

日本超音波学会 第 95 回学術集会、2022 年 5 月 20-22 日、名古屋

要旨

【背景と目的】

超音波弾性測定法（エラストグラフィ）は生体組織にせん断波（shear wave: SW）を発生させ、その伝播速度を測定することで、組織の弾性（shear wave elasticity: SWE）を非侵襲的に評価する診断法である。膵疾患では、膵腫瘍における線維化診断、良悪性の診断、慢性膵炎の診断においての有用性が報告されている。しかし、実際の生体組織には粘弾性があり、SW 速度は弾性と粘性の両方の影響を受けることが知られている。近年分散画像（dispersion imaging）が開発され、組織の粘性に関連した値であるせん断波周波数分散勾配（shear wave dispersion slope: SWD）値を測定可能となったが、膵疾患に関しての報告はごくわずかである。

膵臓癌は全てのがん種の中で最も予後不良であり、早期診断と抗癌療法の進歩が切望されている。治療効果判定は、主に CT 検査による腫瘍サイズと血清腫瘍マーカー値の推移をもとに行われている。膵臓癌患者の癌部およびその周囲膵組織の非癌部の SWD 値を測定し、病理組織学的検査との関連や、化学療法前後での変化などその臨床的意義を明らかにすることができれば、膵臓癌診療における非侵襲的ツールとしての dispersion imaging の有用性が見出せるのではないかと考えた。

本研究の目的は、膵臓癌診療における SWD の有用性を評価することである。

【対象と方法】

2019 年 9 月から 2021 年 9 月までの間に、北海道大学病院消化器内科を受診した患者のうち、腹部 CT などの画像検査から膵臓癌が疑われた者に対して、超音波エラストグラフィによる dispersion imaging を行い、EUS-FNA で膵管癌（腺癌）の病理学的診断となった者を解析対象とした。超音波エラストグラフィによる SWD 値および SWE 値を、膵臓の癌部と非癌部において水平断面および矢状断面の 2 方向で測定した。各方向 5 回以上 10 回までの測定を繰り返し、ばらつきの指標である四分位範囲／中央値が 0.4 以上の場合は信頼性が低いと判断し除外した。また対象患者のうち当院で化学療法を施行した症例については、2～4 コースの化学療法後に 2 回目の dispersion imaging を行った。

主要評価項目は化学療法前後の SWD 値および SWE 値の変化量と化学療法の効果（予後）との関連とした。化学療法の治療効果判定については、造影 CT 画像を用いて Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 に則って評価した。副次評価項目として、化学療法前に測定

した1回目のSWD値およびSWE値と予後との関連、癌部と非癌部との差、患者背景【年齢、性別、転移の有無、癌の部位など】および病理組織学的所見との関連性を調べた。病理組織学的評価はEUS-FNAの検体を用い、間質量、線維化、炎症、壊死の各項目について評価した。

【結果】

膵管癌の病理診断が得られた症例56名を対象とした。年齢中央値は72歳、性別は男性34例、女性22例であった。癌の局在は膵頭部34例、膵体尾部22例であり、遠隔転移は15例に認められた。

対象患者の内、当院で化学療法を施行したのは30例であった。主要評価項目である化学療法前後での癌部のSWD中央値の変化量は平均 -0.01 (95%信頼区間: $-1.87-1.85$) ($p = 0.62$)、SWE中央値の変化量は平均 -1.19 (95%信頼区間: $-2.70-0.32$) ($p = 0.13$)であり、いずれも有意な変化は認められなかった。化学療法施行後の治療効果判定では、部分改善(PR)が12例(40.0%)、不変(SD)が14例(46.7%)、増悪(PD)が4例(13.3%)であった。治療効果判定別の化学療法前後の癌部SWD中央値は、PR群で 12.85m/sec/kHz および 13.03m/sec/kHz 、SD群で 12.75m/sec/kHz および 12.79m/sec/kHz 、PD群で 11.51m/sec/kHz および 11.47m/sec/kHz であり、いずれも有意な変化は認められなかった(それぞれ $p = 0.38$ 、 0.95 、 0.88)。化学療法前後の癌部SWE中央値は、PR群で 7.80kPa および 7.45kPa 、SD群で 8.68kPa および 7.28kPa 、PD群で 10.49kPa および 7.88kPa であり、いずれも有意な変化は認められなかった(それぞれ $p = 0.24$ 、 0.32 、 0.88)。また、化学療法前の癌部SWDおよびSWE値について治療効果群別に比較したが有意差は認められなかった(それぞれ $p = 0.79$ 、 0.47)。

全56例(化学療法前)のSWD値の中央値は、癌部で 12.20m/sec/kHz 、非癌部で 13.57m/sec/kHz であり、癌部では有意に低かった($p = 0.005$)。一方、SWEの中央値は、癌部で 8.18kPa 、非癌部で 6.14kPa であり、癌部で有意に高かった($p < 0.001$)。悪性診断におけるROC解析では、SWD値では $\text{AUC} = 0.66$ 、SWE値では $\text{AUC} = 0.83$ であった。

癌部のSWD値と各患者背景因子との関連性は認められなかった。癌部のSWE値の中央値は膵頭部 8.84kPa 、膵体尾部 7.59kPa であり、膵頭部で有意に高値であった($p = 0.02$)。SWE値とそれ以外の患者背景因子との関連性は認められなかった。病理組織学的評価においては、炎症と癌部のSWD値に有意な相関が認められた($r_s = 0.42$, $p = 0.001$)。

【考察】

本研究は膵臓癌患者において粘性に関連した値である SWD 値を測定し、膵臓癌診療における意義を検討した初めての報告である。主要評価項目である化学療法前後で膵臓癌部の SWD 値および SWE 値に変化はなく、治療効果の評価や予測における有用性は認められなかった。

一方、膵臓癌における弾性を評価した研究は散見され、膵臓の癌部では非癌部や正常群と比較して、SW 速度や SWE 値が高いと報告されている。今回は、膵臓の癌部は非癌部と比較すると SWE 値は有意に高く、SWD 値は有意に低いという結果となった。つまり、癌部は非癌部に比して弾性が高く粘性が低いということが推測される。膵臓癌の鑑別診断にあげられる自己免疫性膵炎に関しては、正常膵と比較すると弾性も粘性も高いという報告があり、粘性の違いは良悪性診断の一助となる可能性がある。

本研究で得られたもう一つの知見は、膵臓癌部の SWD 値と炎症の病理組織学的所見に相関がみられたことである。膵臓の癌組織の炎症が高度であるほど SWD 値が有意に高い傾向にあった。非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変においては、病理組織学評価による炎症所見と SWD 値の関連性が示されており、Dispersion Imaging は炎症を評価する非侵襲的なモダリティとしての有用性が期待される。

【結論】

膵臓癌において、SWD 値、SWE 値の測定は化学療法の治療効果を反映するものではなかった。SWD 値は膵臓癌組織の炎症の程度を反映していた。また、SWD および SWE の測定は癌部と非癌部で有意に差があり、膵臓癌の良悪性診断に活用できる可能性が示唆された。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AIP	Autoimmune pancreatitis
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonic antigen
CT	Computed tomography
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
EUS-FNA	Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration
FOV	Field of view
IQR	Interquartile range
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
PR	Partial Respond
PD	Progression Disease
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
sd	Standard deviation
SD	Stable Disease
SW	Shear wave
SWE	Shear wave elastography
SWD	Shear wave dispersion slope
T-Bil	Total bilirubin
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultrasonography

緒言

非侵襲的に組織弾性を測定できる新しい診断法として超音波エラストグラフィが開発された (Nightingale et al., 2003)。生体組織の中にせん断波 (shear wave: SW) を発生させ、その伝播速度 (SW 速度) を測定することにより、組織の弾性 (shear wave elasticity: SWE) を評価するものである。超音波エラストグラフィは乳腺 (Cosgrove et al., 2012)、腎 (Iyama et al., 2018)、甲状腺 (Kandemirli et al., 2018)、前立腺 (Anbarasan et al., 2021) などに用いられてきた。消化器領域では、慢性肝疾患における肝硬度測定が肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断方法として有用視されている (Fu et al., 2020)。近年、膵疾患においても SWE の臨床的有用性がいくつか報告されている。そのうちのひとつでは、膵腫瘍の術前に測定された膵実質の SWE 値は膵臓の線維化との間に有意な相関を示していた (Kawahara et al., 2016)。慢性膵疾患における報告では、SWE 値は罹病期間と重症度を反映していた (Pozzi et al., 2017)。膵疾患においては、急性膵炎<慢性膵炎<膵臓癌の順に SWE 値が上昇し、悪性診断に有用であったという報告 (Goertz et al., 2016)、膵臓の悪性腫瘍では SWE 値が高く良性腫瘍と感度 90.0%、特異度 96.2%で鑑別可能であったという報告 (Xie et al., 2020) がある。

しかしながら実際の生体組織には粘弾性があり、実際の SW 速度 $C_s(\text{m/sec})$ は、弾性と粘性の両方の要素の影響を受けることが知られている (Barry et al., 2012; Chen et al., 2013)。弾性とはバネを押したときの伸縮する状態であり、elasticity (kPa) で表され、 $\text{elasticity (kPa)} = 3 \cdot \text{密度}(\rho) \cdot C_s^2$ で近似される。粘性とは、弱く持続的に押すとドアダンパーのように動く状態を示すものであり、viscosity (Pa · s) で表される。粘弾性体では SW 速度は周波数分散性 (dispersion) を有し、SW の周波数 (ω) に依存することが知られている (Chen et al., 2009)。このため、完全弾性体の場合、SW 速度は SW の周波数によらず一定であるが、粘性が加わると SW の周波数によって SW 速度は変化 (= dispersion) する。

流体力学モデルで一般に使用される Voigt model において SW 速度 $C_s(\text{m/sec})$ はずり弾性率 (μ) とずり粘性率 (η) の値によって決まる (下記数式)。

$$c_s(\omega) = \sqrt{\frac{2(\mu^2 + \omega^2 \cdot \eta^2)}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2 + \omega^2 \cdot \eta^2})}}$$

ずり弾性率によるグラフの変化を見ると、 $\eta = 0$ の場合、 μ は周波数によらず一定であるが、 η を段階的に上げていくと、傾き (dispersion slope) も段階的に大きくなる (図 1)。つまり、粘性率と dispersion slope には関係があると考えられる。Dispersion slope が大きければ、測定した組織には、粘性の要素が大きいことを表し、逆に dispersion slope が小さければ粘性の要素は小さく、弾性の要素が大きいことを示す。

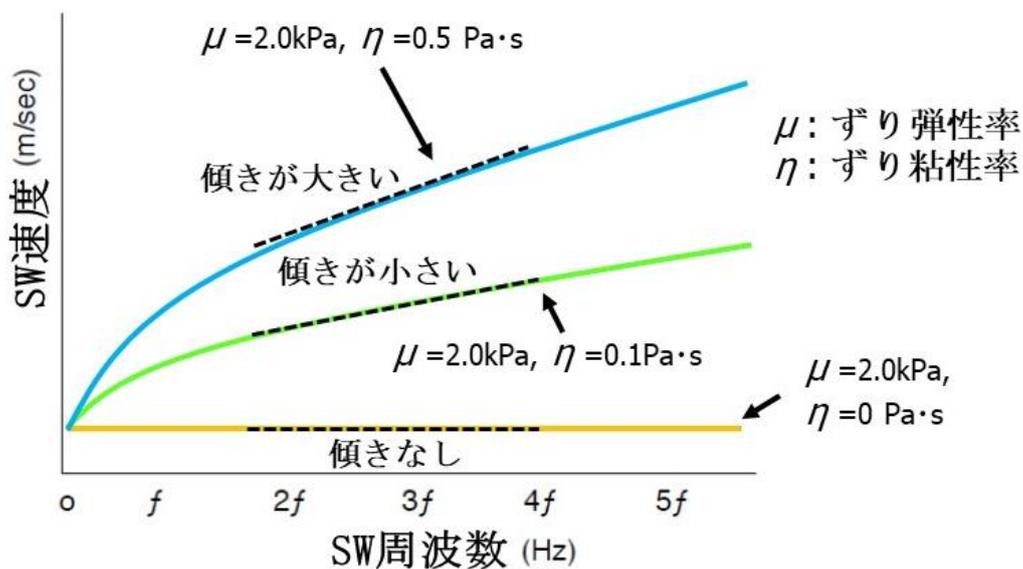


図 1. ずり粘弾性率によるグラフの傾きの変化 (Sugimoto et al., 2020a より引用)

完全弾性体 ($\eta = 0$) では、SW 速度は SW 周波数に関係なく一定である(黄線)。しかし、人体のような粘弾性体では、周波数に応じて SW 速度が変化する。Voigt のモデルに基づく $\mu = 2.0\text{kPa}$ に固定し、 η を $0.1\text{ Pa}\cdot\text{s}$ (緑線)、 $0.5\text{ Pa}\cdot\text{s}$ (青線)と変化した場合、傾きが大きくなる。傾きは粘性係数との正の相関関係が認められる。

従来の超音波エラストグラフィでは粘性に関わる因子は評価できず、弾性のみによって SW 速度が評価されてきたが、2013 年には Chen らが開発した測定器により、肝臓の弾性と粘性を分けて測定できることが報告された (Chen et al., 2013)。さらに 2018 年にはキャノンメディカルシステムズ社が dispersion slope を画像化し定量的に評価することができる超音波エ

ラストグラフィである dispersion imaging を開発し、市販されるようになった。これにより、SWE 値 (kPa) と shear wave dispersion slope (SWD) 値 (m/sec/kHz) の両方を測定可能となった。ラットを使用した研究では急性肝炎モデルで有意に SWD 値が高く、粘性は肝臓の壊死・炎症を反映している可能性が示唆された (Sugimoto et al., 2018)。

膵臓癌と粘性の関連を調べるべく本研究を立案した 2019 年時点では、膵の SWD 値に関する報告は認められなかった。肝臓においては 2019 年以降、「SWD 値は炎症や壊死を反映している」(Lee et al., 2019; Sugimoto et al., 2020b; Lee et al., 2021)、「脂肪化を反映している」(Ormachea et al., 2020)、「線維化を反映している」(Ohara et al., 2020; Ferraioli et al., 2021)、「腫瘍の良悪性の診断に有用である」(Don et al., 2020) など、粘性の性質を示す報告が相次いでいる。その後膵臓に関しては、2020 年に「膵実質の SWD 値と脂肪化との相関がある」(Suzuki et al., 2020)、2021 年に「自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) における SWD 値がステロイド治療効果に関連する」(Suzuki et al., 2021) という 2 つの研究が報告されているのみである。

国立がんセンターのがん情報サービスによる 2021 年のがん統計予測では、膵臓癌の年間罹患数予測は 44,000 人で第 6 位、年間死亡数予測は 37,600 人で 4 位と報告されている。膵臓癌患者は年々増加しており、5 年生存割合が 10%未滿と主要ながん種の中で最も予後不良である。こうした背景から、膵臓癌の早期診断と抗癌療法の進歩が切望されている。現在の実臨床において、膵病変に対する病理学的診断には、超音波内視鏡下穿刺検査 (EUS-FNA) や内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) 関連検査といった侵襲を伴う検査が必要である。また化学療法や放射線療法の治療効果判定は、CT、MRI 検査による腫瘍サイズと血清腫瘍マーカー値の変化や推移に基づいて行われている。膵癌取扱い規約 7 版「術前治療後の組織学的評価」の記載では、癌の消失に対する宿主反応として、多数の泡沫状組織球の出現を伴う黄色肉芽腫瘍の像、癌細胞を伴わない粘液プール、様々な程度の炎症性細胞浸潤、繊維化などが観察される、とされている (日本膵臓学会 (編) ., 2020)。術前治療の組織学的効果判定の一つである Evans 分類 (Evans et al., 1992) では腫瘍細胞死と粘液貯留の相関性が述べられ、White らの報告でも、遺残腫瘍細胞数、腫瘍壊死、腫瘍分化度が独立した予後規定因子であることが示されている (White et al., 2005)。以上により、化学療法治療効果を反映する病理学的変化を腫瘍粘弾性の変化、すなわち SWD, SWE 値の変化として捉えることが出来るのではないかと考え、本研究を計画した。膵臓の癌部

とその周囲膵組織の SWD 値および SWE 値を測定し、病理組織学的所見との関連性や化学療法前後での変化など、その臨床的意義を明らかにすることができれば、非侵襲的ツールとしての超音波エラストグラフィへの期待は大きいと考えられた。

本研究は、膵疾患の中でも早期の診断、治療が切望される膵臓癌に対して、SWD 値の有用性を検討した最初の報告である。

方法

1. 試験デザイン

単一群、非侵襲、非介入かつ単施設探索的観察研究を行った。UMIN 臨床試験登録システムに登録を行った (UMIN000040173)。

2. 対象患者

2019年9月から2021年9月までの間に、当院消化器内科を受診した患者のうち、腹部CT、腹部超音波検査 (ultrasonography: US) などの画像検査から膵臓癌が疑われた者を対象とした。組み入れ基準は、1) 20歳以上の者、2) 本研究の趣旨について同意が得られた者とした。同意が得られた後に1回目の腹部USを行いSWD値およびSWE値の測定を行った。その後EUS-FNAを施行し、病理組織学的検査で浸潤性膵管癌と診断されたものを本登録とした。除外基準としては、1) 腹部CTの評価で腫瘍径が1cm以下、またはBody mass index (BMI) 30kg/m²の肥満体型であり、体外式USでの膵臓の描出やSWD値およびSWE値計測が困難である者、2) 病理組織学的検査が浸潤性膵管癌以外であった者、3) 妊婦、授乳婦あるいは妊娠している可能性がある者、4) その他、試験担当医師が研究対象者として不適当と判断した者とした。

なお、本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013年10月修正版)」及び「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針 (平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)」を遵守して実施された。また、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会による承認および研究機関の長の許可を得て行われた (自主臨床研究番号: 自019-0088)。研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得した。

3. 試験のアウトライン

試験のフローチャートについて図2に示す。本登録後の患者を対象とし、1回目のSWD値およびSWE値について解析を行った。その後、全身状態により化学療法の適応とならなかった者、転医となった者を除き、当院で化学療法を施行した。2~4コースの化学療法後に血液学的検査、腹部CT検査を行って治療効果を判定し、2回目のSWD値およびSWE値の測定を行い解析した。

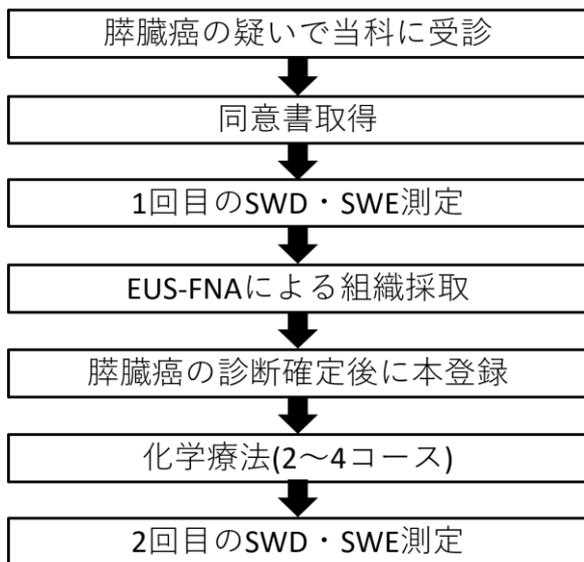


図 2. 試験のフローチャート

4. 臨床検査

4.1 超音波エラストグラフィの測定

使用装置は Aplio™ i800、使用探触子はコンベックス式電子スキャンプローブ i8CX1（いずれもキャノンメディカルシステムズ株式会社、栃木）を用いた。測定は日本超音波医学会の超音波指導検査士の指導の下で消化器内科医師（申請者）が施行した。

US 撮像前にすべての患者は 6 時間以上の絶食を行った。US 施行中、患者は仰臥位、半座位、左右側臥位など消化管ガスを避けて膵臓を適切に描出しやすい体位をとった。SWD 値および SWE 値は癌部、非癌部の両方で測定した。撮像方向による変化を避けるため、癌部は矢状断と水平断のそれぞれの最大径が得られる部位で測定を行った。非癌部も同様に矢状断と水平断の両方で測定を行った。非癌部は癌部が同一画面内に映らない膵実質を測定した。癌による閉塞性膵炎の影響を避けるため、可能な限り癌部よりも乳頭側膵実質の測定を試みたが、それが困難な場合は癌部よりも尾側膵実質を測定した。

B モード画像にて、膵臓の癌部もしくは非癌部に血管、主膵管などの構造物を避けて、2×2cm の計測範囲（FOV: field of view）を設定した。FOV 内には、B モードの画像に重ねて、硬い領域から順に青、緑、黄、赤の色調のカラーマッピングが表示され、さらに計測値の標準偏差（standard deviation: sd）が 3.0kPa 以下となる部位に赤い格子が表示される設定とし

た。同時に画像右側には FOV 内に SW の伝播が等高線で表示され、等高線が均等になる部位が SW の伝播が良好に観測されている領域として認識される。赤い格子が表示され、かつ等高線が均等な領域に 0.7 x 0.7cm の Region of interest (ROI) を設定して SWE 値と SWD 値を測定した。測定例を図 3 に示す。測定は安定した結果が得られるまで、それぞれ 5 回以上最大 10 回施行した。SWD 値は m/sec/kHz、SWE 値は kPa の単位で表され、中央値、四分位範囲 (interquartile range: IQR) を算出した。矢状断、水平断の中央値の平均を代表値として解析対象とした。肝臓エラストグラフィの研究では IQR/中央値が 0.3 未満であることが信頼性の高いデータと報告されている (Barr et al., 2015)。一方脾臓では肝臓と比較するとデータのばらつきが出やすく (Suzuki, et al., 2020)、脾臓エラストグラフィの研究では IQR/中央値が 0.4 以上のデータを除外されることが多い (Kawada et al., 2014; Zaro et al., 2016; Imamura et al., 2021)。本研究ではどちらかの IQR/中央値が 0.4 を超える場合は測定値の信頼性が低いと判断し、一方向の中央値のみを採用した。両方向ともに IQR/中央値が 0.4 を超える測定値があった場合は解析対象から除外とした。

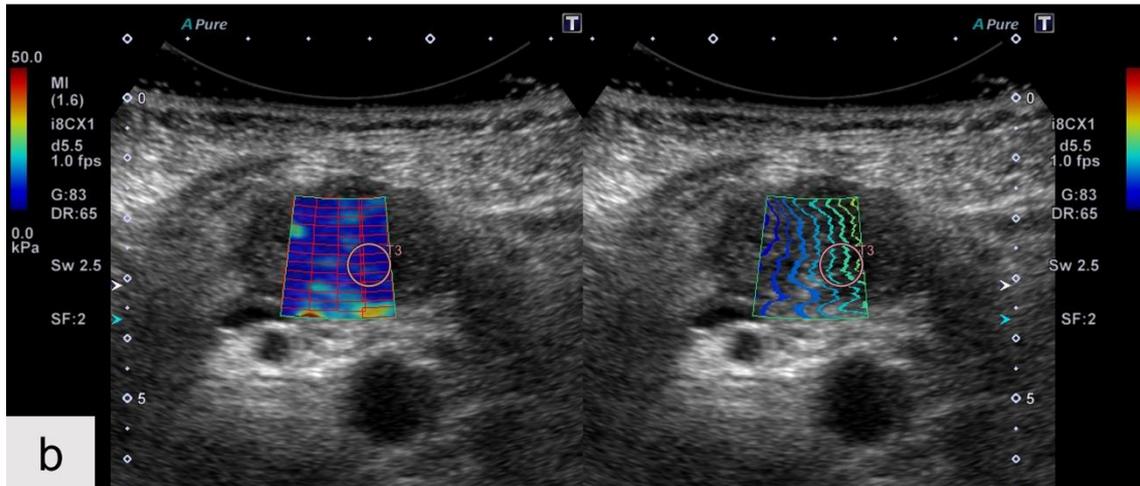
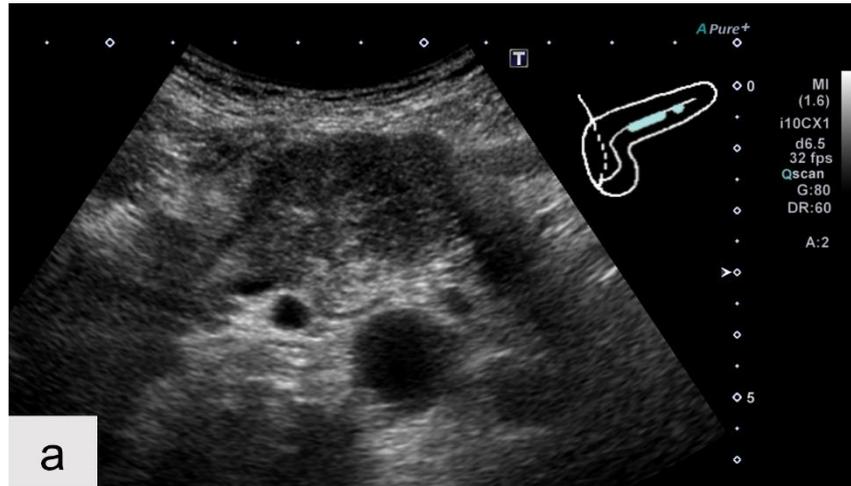


図 3. SWE および SWD 値測定の実際

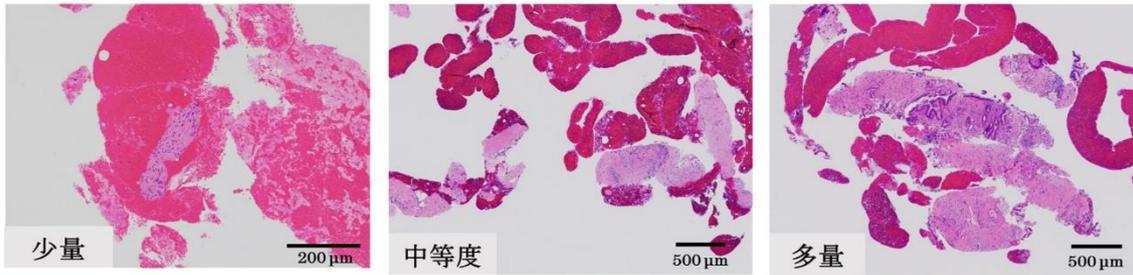
a. B モード画像で臍体部の癌部を描出する。b. 癌部内に扇形の FOV を設定すると、左側にカラーマッピングが表示され、sd が 3.0kPa 以下となる部位に赤い格子が表示される。また、右側の FOV 内に SW の伝播が等高線が表示される。赤い格子が表示され、かつ等高線が均等な領域に円形の ROI を置き SWE 値と SWD 値を計測する。

4.2 EUS-FNA の手技

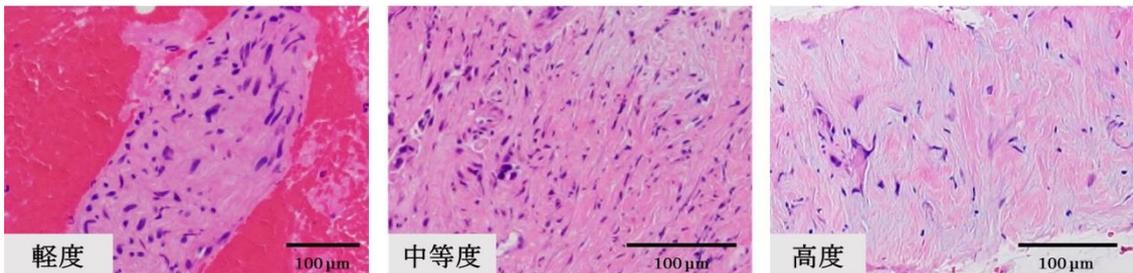
EUS-FNA はコンベックス型の超音波内視鏡（GF-UCT240 または GF-UCT260、オリンパスメディカルシステムズ株式会社、東京）を用いて、ミダゾラムによる鎮静とフェンタニルによる鎮痛の下に行われた。超音波内視鏡で病変を視認した後、EUS-FNA 専用針を用いて胃壁または十二指腸壁から病変部を穿刺した。穿刺針は基本的に 22G Acquire™（Boston Scientific 社製、東京）を使用し、腫瘍が小さい時や血管が介在する場合は 25G EZ shot 3 plus（オリンパスメディカルシステムズ株式会社、東京）を用いた。針を標的病巣に進めた後、20mL のシリンジ吸引を行い、10～20 回のストロークを行った。

4.3 病理組織学的評価

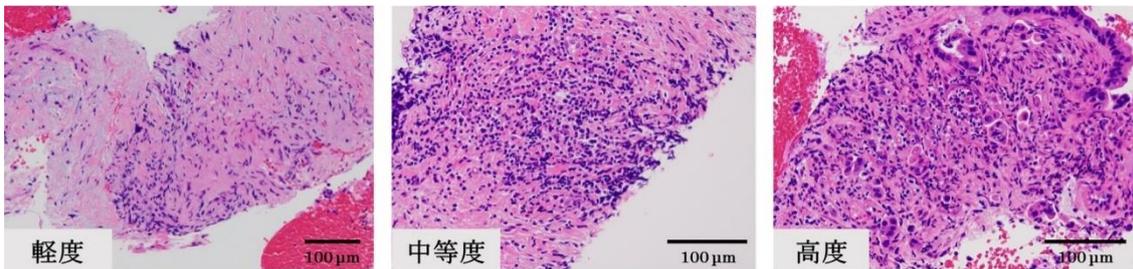
EUS-FNA で得られた検体について、10%中性緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。EUS-FNA 検体を用いた国内のいくつかの多施設共同研究では、1人の病理医で評価を行うことで病理学的評価のばらつきを極力排除する措置が取られている（Kudo et al., 2014; Abe et al., 2015）。一方、欧米からの別の多施設共同研究では、病理学的診断について参加各施設の病理医の診断に委ねられており、病理医間の診断の一致率については全く言及されていない（Chen et al., 2022; Crinò et al., 2021）。膵病変の EUS-FNA 検体の病理学的評価はかなりの熟練を必要とし、かつ複数の病理医による評価は interobserver variability (Marshall et al., 2018) という別の問題もはらむため、すべての病理組織学的評価は、経験豊富な一人の病理医（Kudo et al., 2014; Abe et al., 2015 と同一の病理医）によって、患者の臨床データと US データを盲検化して評価した。膵臓癌の病理組織学的評価は標準的な分類がないため、本研究では、間質量を、なし=0、少量（間質成分が標本の 5%未満）=1、中等量（5%以上 30%未満）=2、多量（30%以上）=3、線維化（間質内の膠原繊維および弾性繊維の量）、炎症（間質内の炎症細胞の程度）を、なし=0、軽度=1、中等度=2、高度=3 の 4 段階評価でスコア化し、壊死（標本内の壊死組織の有無）について、なし=0、あり=1 の 2 段階評価を行った。代表例を図 4 に提示する。



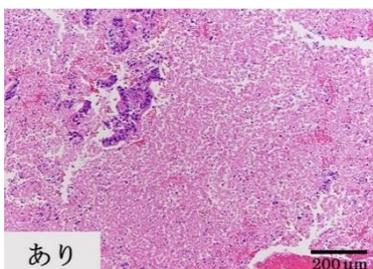
a. 間質量 標本内に含まれる間質の量



b. 線維化 間質内に含まれる膠原線維・弾性線維の量



c. 炎症 標本内の炎症細胞浸潤の程度



d. 壊死 標本内の壊死組織の有無

図 4. 病理組織学的評価の代表例

EUS-FNA で得られた検体を、10%中性緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。縮尺は図中にスケールを表記している。

5. 評価項目

主要評価項目は化学療法前後の SWD 値および SWE 値の変化量と化学療法の効果（予後）との関連とした。化学療法の治療効果判定については、造影 CT 画像を用いて **Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1** に則って評価した。副次評価項目として、化学療法前に測定した 1 回目の SWD 値および SWE 値と予後との関連、癌部と非癌部との差、患者背景 [年齢、性別、転移の有無、癌の部位、body mass index (BMI)、臨床検査値 (CEA, CA19-9, 総ビリルビン)] および病理組織学的所見との関連性を調べた。病理組織学的評価は EUS-FNA の検体を用い、間質量、線維化、炎症、壊死の各項目について評価した。

6. 症例数設定

膵臓癌における SWD 値の変化量を調べた先行研究はこれまでにないことから、当院の年間の膵臓癌に対する EUS-FNA 施行件数および化学療法施行症例数と SWD 値の測定可能数を予想して、主要評価項目における目標症例数を 50 例とした。

7. 統計解析

統計解析には、JMP software version 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。連続変数については中央値および IQR で表し、カテゴリー変数に関しては百分率で表した。連続変数の比較には Mann-Whitney U test を用い、対応するデータには Wilcoxon signed rank test を用い、3 群以上の比較には Kruskal Wallis test を用いた。癌部、非癌部の判別能について受信者動作特性曲線 (Receiver operating characteristic; ROC) を作成し、Youden Index を用いて感度+特異度-1 が最大となるように最適なカットオフ値を求めた。パラメーター間の相関の解析には Spearman rank correlation coefficient (r_s) を使用した。相関係数は $|r_s| < 0.2$ (ほとんど相関がない)、 $|r_s| = 0.2$ to < 0.4 (弱い相関がある)、 $|r_s| = 0.4$ to < 0.7 (中等度の相関がある)、 $|r_s| \geq 0.7$ (強い相関がある) とした。P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

結果

1. 患者背景

適格基準を満たした 71 例に 1 回目の SWD・SWE 測定を行った。腹部エコーで腫瘍を描出することができず測定不能であった 1 例、矢状断、水平断の 2 方向とも IQR/中央値が 0.4 を超えた 3 例を除外した 67 例のうち、62 例に EUS-FNA を施行した。EUS-FNA で浸潤性膵管癌の病理所見を得られなかった 6 例を除く、56 例が本登録となり対象患者とした。その後当院で 2~4 コースの化学療法を施行したのは 31 例であり、うち 2 回目の SWD 値および SWE 値を測定できた患者は 30 例であった (図 5)。

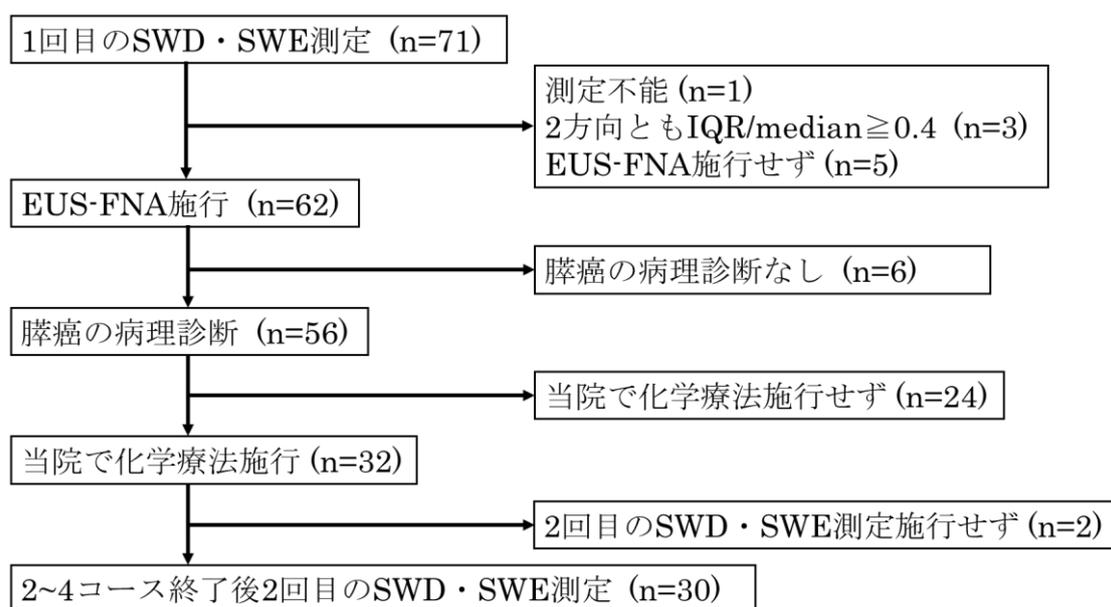


図 5. 対象患者のフローチャート

本登録となった対象患者 56 例の患者背景を表 1 に示す。登録時年齢中央値は 72 歳 (範囲 54–86)、男性 34 例、女性 22 例であった。BMI 中央値は 21.8kg/m² (範囲 16.3–28.4) であった。癌の存在部位は膵頭部 34 例、膵体尾部 22 例であった。非癌部は、癌部の頭側で測定したものが 32 例、尾側で測定したものが 24 例であった。The Union for International Cancer Control (UICC) 第 8 版による TNM 分類ではそれぞれ、T1/2/3/4 が 9/18/10/19 例、N0/1/2 が 41/11/4 例、M0/1 は 41/15 例であった。UICC 第 8 版によるステージング分類では IA/IB/IIA/IIB/III/IV が 9/13/7/1/11/15 例

であった。遠隔転移は 15 例に認められ、肝臓 10 例、肺 4 例、腹膜播種 1 例であった。臨床検査所見は、血清 T-Bil 値 2.0mg/dL 以上 13 例、血清 CEA 値 5ng/ml 以上 25 例、血清 CA19-9 値 37U/ml 以上 47 例であった。

表 1. 患者背景

対象患者 56 例	
年齢 (中央値, 範囲)	72 (54–86)歳
性別, 男性 / 女性, n (%)	34 例 (60.7%) / 22 例 (39.3%)
BMI (中央値, 範囲)	21.8 (16.3–28.4) kg/m ²
癌の部位, 頭部 / 体尾部, n (%)	34 例 (60.7%) / 22 例(39.3%)
非癌部位, 癌部頭側 / 尾側, n (%)	32 例 (57.1%) / 24 例 (42.9%)
TNM 分類 (UICC 第8版, n (%))	
T1/2/3/4	9 例 (16.1%) / 18 例 (32.1%) / 10 例 (17.9%) / 19 例 (33.9%)
N0/1/2	41 例 (73.2%) / 11 例 (19.6%) / 4 例 (7.1%)
M0/1	41 例 (73.2%) / 15 例 (26.8%)
ステージ (UICC 第8版)	
IA / IB / IIA / IIB / III / IV	9 例 (16.1%) / 13 例 (23.2%) / 7 例 (12.5%) / 1 例 (1.8%) / 11 例 (19.6%) / 15 例 (26.8%)
遠隔転移, n (%)	肝 10 例 (17.9%), 肺 4 例 (7.1%), 腹膜播種 1 例 (1.8%)
TBil 2.0mg/dl 以上, n (%)	13 例 (23.2%)
CEA 5ng/ml 以上, n (%)	25 例 (44.6%)
CA19-9 37U/ml 以上, n (%)	47 例 (83.9%)

2. 化学療法前後での SWD 値および SWE 値の変化の有無

当院で化学療法を施行したのは 30 例であり、2 コースが 10 例 (33.3%)、3 コースが 12 例 (40.0%)、4 コースが 8 例 (26.7%) であった。化学療法の内訳は、ゲムシタビン・ナブパクリタキセル療法 (GnP) : 15 例 (50.0%) , ゲムシタビン・S-1 療法 (GEM+S1) : 9 例 (30.0%) , オキサリプラチン・

イリノテカン・S-1 併用療法 (OXI+IRIS) : 3 例 (10.0%) , S-1 療法 (S1) : 3 例 (10.0%) であった。化学療法後の腹部 CT 画像を用いた膵臓癌原発巣の評価では、部分改善 (Partial Respond: PR) が 12 例 (40.0%)、不変 (Stable Disease: SD) が 14 例 (46.7%)、増悪 (Progression Disease: PD) が 4 例 (13.3%) であった (図 6)。1 回目の測定から 2 回目の測定までの期間の中央値は 87.5 日 (IQR: 80.75–123.25) であった。

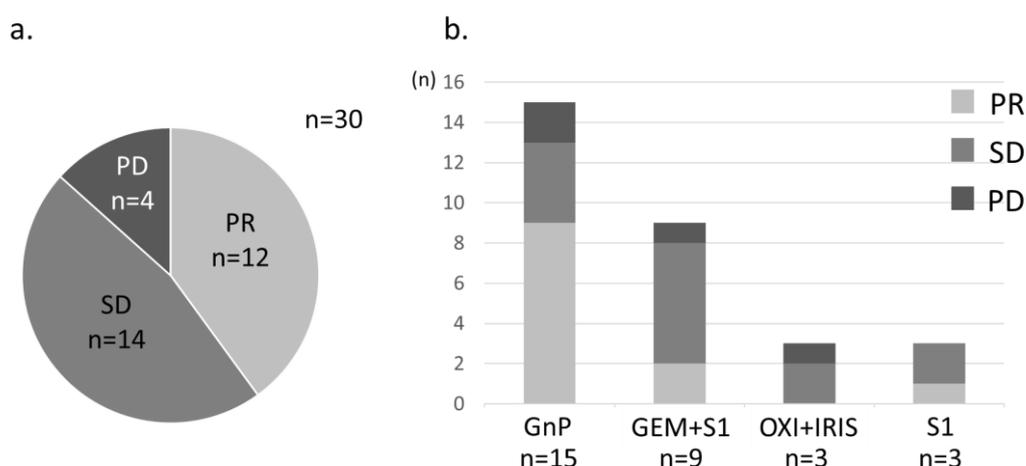


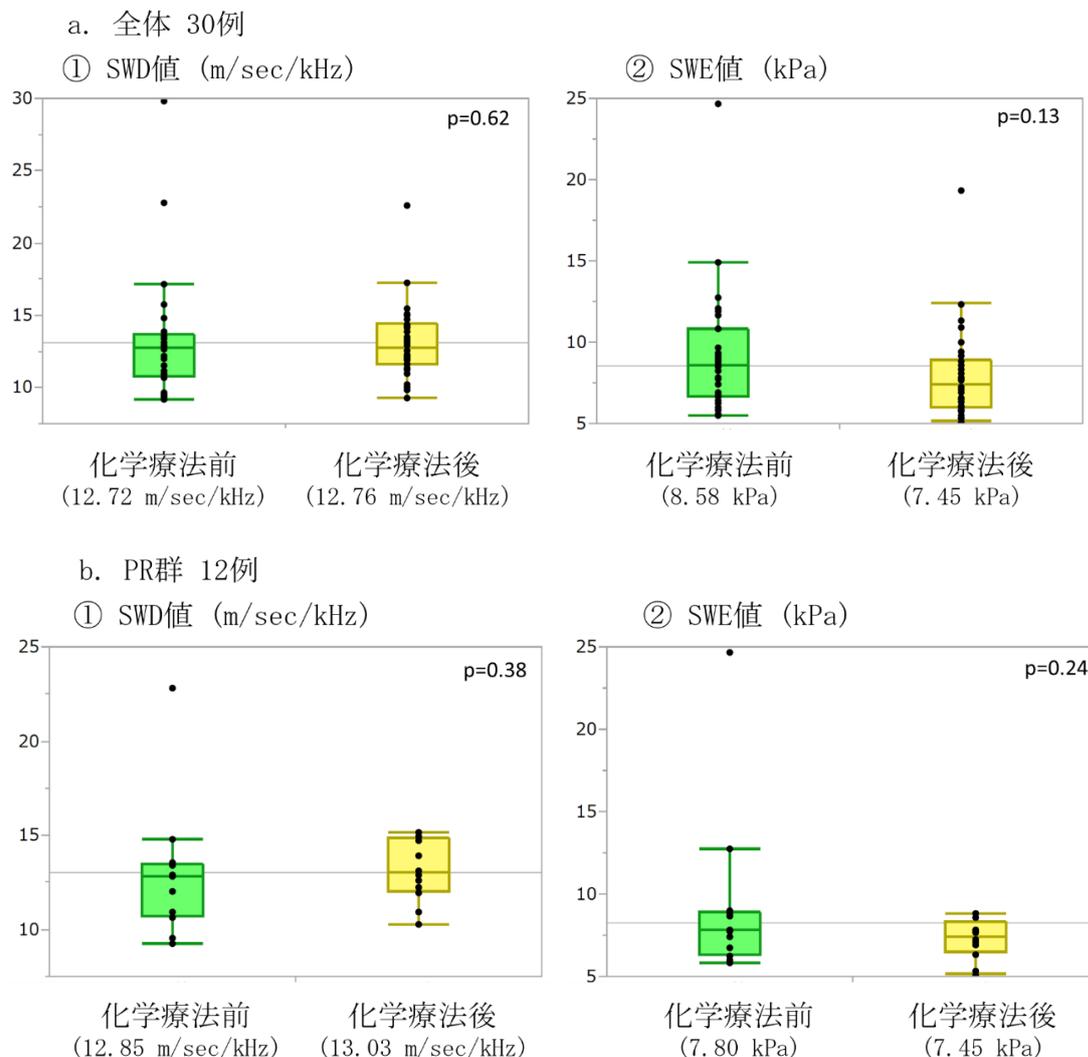
図 6. 化学療法後の治療効果

化学療法を施行した 30 例について、a.治療効果の割合、b. 化学療法ごとの人数と治療効果の内訳を示した。

この 30 例について、主要評価項目である化学療法前後の癌部の SWD 値および SWE 値を比較した結果を図 7 に示す。全体 30 例および、治療効果との関連を調べるために PR 群、SD 群、PD 群の 3 群に分類して比較した。全体 30 例 (図 7a) では、化学療法前および後の SWD 中央値は 12.72m/sec/kHz および 12.76m/sec/kHz、SWD 値差は平均 -0.01 (95%信頼区間 $-1.87-1.85$) ($p = 0.62$)、SWE 中央値は 8.58kPa および 7.45kPa、SWE 値差は平均 -1.19 (95%信頼区間 $-2.70-0.32$) ($p = 0.13$) であり、いずれも有意な変化は認められなかった。治療効果別では、PR 群 (図 7b) では、SWD 中央値は 12.85m/sec/kHz (前) および 13.03m/sec/kHz (後)、SWD 値差は平均 0.19 (95%信頼区間 $-2.57-2.95$) ($p = 0.38$)、SWE 中央値は 7.80kPa (前) および 7.45kPa (後)、SWE 値差は平均 -2.04 (95%信頼区間 $-5.19-1.11$) ($p = 0.24$) であった。SD 群 (図 7c) では SWD 中央値は 12.75m/sec/kHz (前) および 12.79m/sec/kHz (後)、SWD 値差は平均 -0.06 (95%信頼区間 $-3.59-3.48$) ($p = 0.95$)、

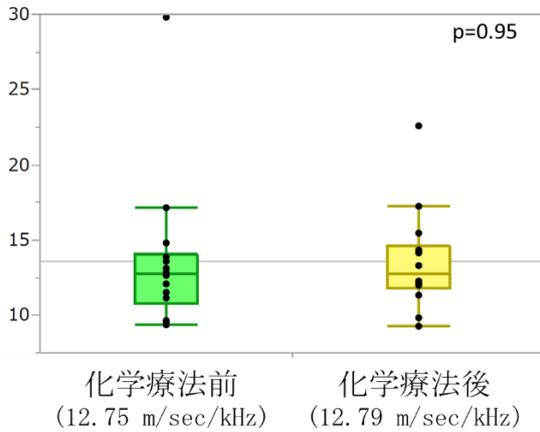
SWE 中央値は 8.68kPa(前)および 7.28kPa (後)、SWE 値差は平均 -0.86 (95%信頼区間 -2.31-0.59) ($p = 0.32$) であった。PD 群 (図 7d) では SWD 中央値は 11.51m/sec/kHz (前)および 11.47m/sec/kHz (後)、SWD 値差は平均 -0.43 (95%信頼区間 -4.78-3.91) ($p = 0.88$)、SWE 中央値は 10.49kPa (前)および 7.88kPa (後)、SWE 値差は平均 -0.22 (95%信頼区間 -9.09-9.53) ($p = 0.88$) であり、いずれも有意な変化は認められなかった。

また、PR 群、SD 群、PD 群の 3 群間で 1 回目の SWD 値および SWE 値の中央値の比較を行った (図 8)。いずれも 3 群間で有意な差は認められず (それぞれ $p = 0.79$ 、 0.47)、化学療法前の SWD 値および SWE 値は短期的な治療予後を反映するものではなかった。

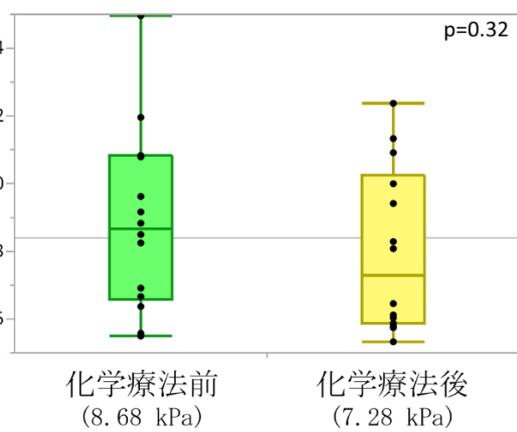


c. SD群 14例

① SWD値 (m/sec/kHz)

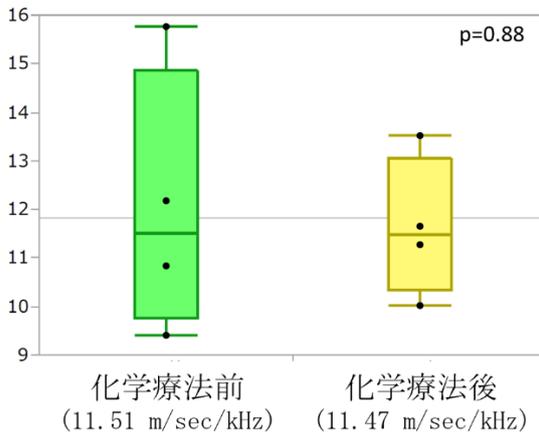


② SWE値 (kPa)



d. PR群 4例

① SWD値 (m/sec/kHz)



② SWE値 (kPa)

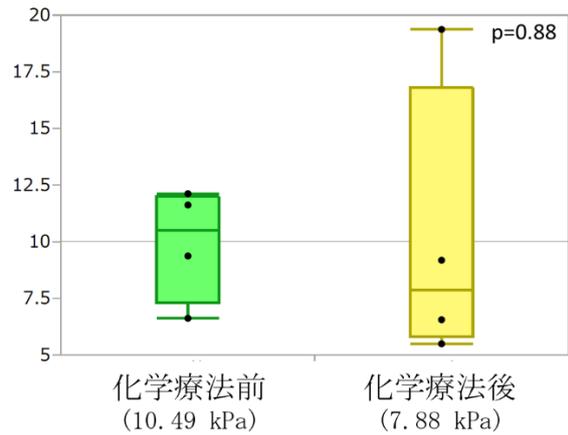


図 7. 化学療法前後の測定値の比較

各症例の化学療法前、化学療法後の癌部 SWD 値、SWE 値をグラフに示した。グラフ内の数値は各群の中央値を表している。a.全体群、b. PR 群、c. SD 群、d.PR 群のいずれも SWD 値、SWE 値に化学療法前後で有意な差は認められなかった。括弧内に中央値を記載。

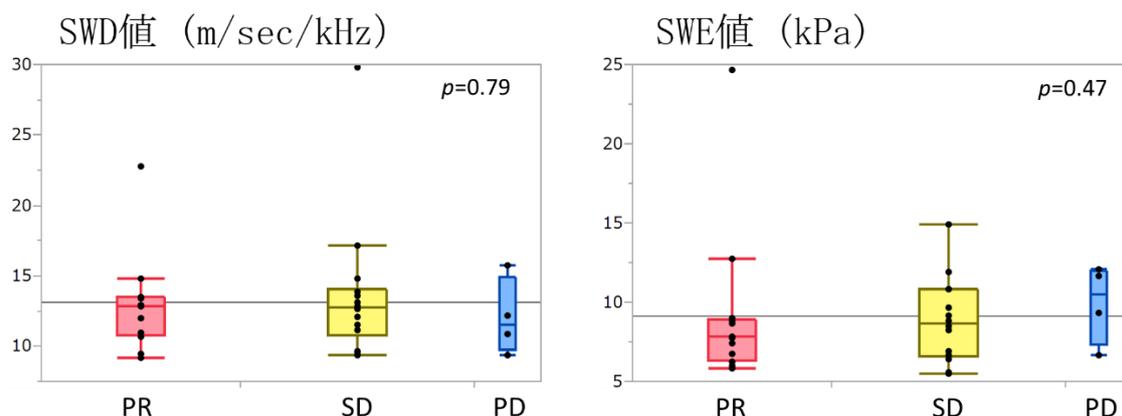


図 8. 治療効果による化学療法前の癌部の測定値の比較

化学療法治療効果群（PR、SD、PD 群間）ごとの 1 回目（治療前）癌部の SWD 値および SWE 値を比較したグラフ。SWD 値および SWE 値とも治療効果による差は認められなかった。

3. 癌部と非癌部の比較

全 56 例の 1 回目および化学療法施行後 30 例の 2 回目の SWD 値および SWE 値について、癌部と非癌部での測定値を比較したグラフを図 9 に示す。1 回目の測定では SWD 値の中央値は癌部で 12.20m/sec/kHz (IQR: 10.88–13.61)、非癌部では 13.57m/sec/kHz (IQR: 12.28–16.20) であり、癌部で有意に低い結果となった ($p = 0.005$)。SWE 値の中央値は癌部で 8.18kPa (IQR: 7.00–9.74)、非癌部では 6.14kPa (IQR: 5.40–6.77) となり、癌部で有意に高い結果となった ($p < 0.001$)。化学療法後の 2 回目の測定では、SWD 値の中央値は癌部で 12.76m/sec/kHz (IQR: 11.59–14.41)、非癌部で 14.65m/sec/kHz (IQR: 12.49–16.01) であり、癌部で有意に低い結果となった ($p = 0.026$)。SWE 値の中央値は癌部で 7.45kPa (IQR: 5.99–8.93)、非癌部で 5.79kPa (IQR: 5.02–6.58) であり、癌部で有意に高い結果となった ($p < 0.001$)。

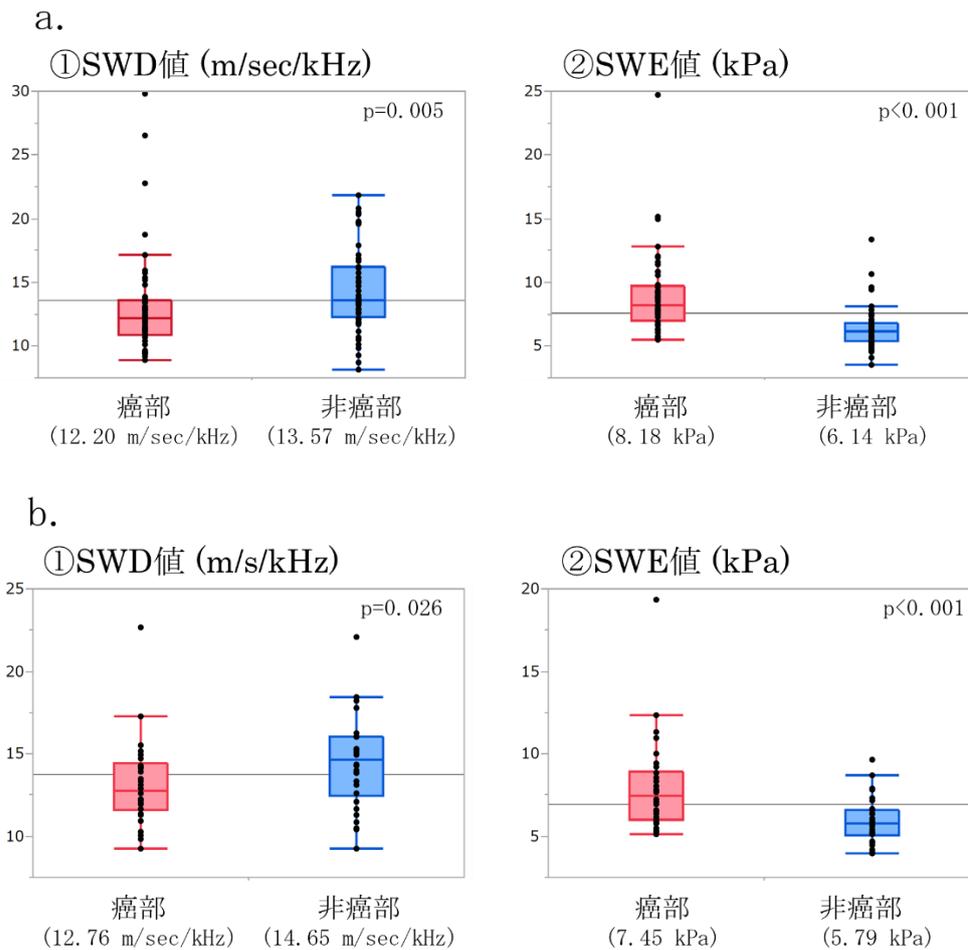
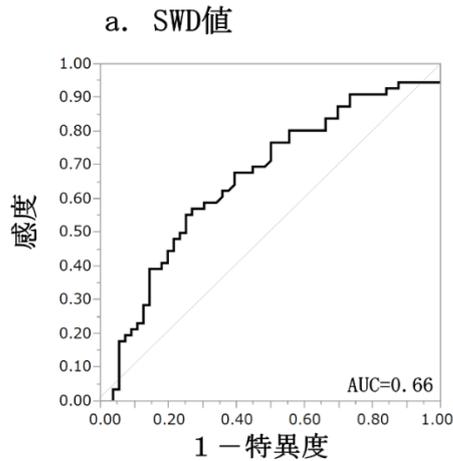


図 9. 癌部と非癌部の SWD 値および SWE 値の比較

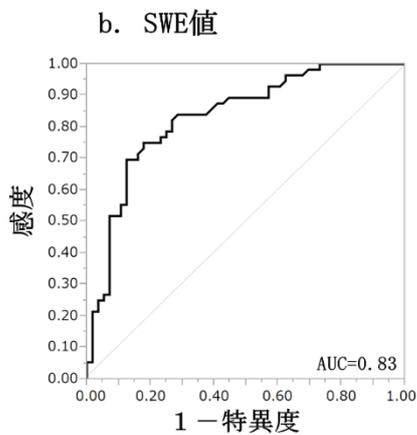
a. 化学療法前 (56 例)、b. 化学療法後 (30 例)。括弧内に中央値を記載。

4. 癌部と非癌部を判別するための最適なカットオフ値

SWD 値および SWE 値について癌部を陽性として ROC 曲線解析を行った (図 10)。SWD 値では、癌部と非癌部を区別するための受信者動作特性曲線下面積 (AUC) は 0.66 (95%信頼区間: 0.56–0.76) であった。12.47m/sec/kHz をカットオフ値とした場合の感度は 55.4%、特異度は 75.0%、陽性的中率は 68.9%、陰性的中率は 62.7%であった。SWE 値では、AUC は 0.83 (95%信頼区間: 0.76–0.91) であり良好な判別能が得られた。Youden Index (感度+特異度-1) が最大となるカットオフ値は 2 か所となり、7.58 kPa をカットオフ値とした場合の感度は 69.6%、特異度は 87.5%、陽性的中率は 84.8%、陰性的中率は 74.2%であった。7.30 kPa をカットオフ値とした場合の感度は 75.0%、特異度は 82.1%、陽性的中率は 80.8%、陰性的中率は 76.7%であった。



AUC = 0.66
 カットオフ 12.47 m/sec/kHz
 感度 55.4%
 特異度 75.0%
 陽性的中率 68.9%
 陰性的中率 62.7%



AUC = 0.83
 ① カットオフ 7.58kPa
 感度 69.6%
 特異度 87.5%
 陽性的中率 84.8%
 陰性的中率 74.2%
 ② カットオフ 7.30kPa
 感度 75.0%
 特異度 82.1%
 陽性的中率 80.8%
 陰性的中率 76.7%

図 10. 癌部の SWD 値 (a) と SWE 値 (b) の判別能に対する ROC 曲線

5. 各患者背景因子による比較

癌部の SWD 値および SWE 値の各患者背景因子による比較を表 2 に示す。SWD 値は年齢、BMI と有意な相関はなく、性別、遠隔転移の有無、癌の部位、T-Bil (2.0 mg/dl 以上)、CEA (5 ng/ml 以上)、CA19-9 (37 U/ml 以上) の各因子による比較においても有意差は認められなかった。癌部の SWE 値の中央値は臍頭部 8.84kPa、臍体尾部 7.59kPa であり、臍頭部で有意に高値であった ($p = 0.02$)。SWE 値とそれ以外の因子と有意な相関は認められなかった。

表 2. SWD 値および SWE 値の各患者背景因子との比較

a. SWD 値

	SWD 値	
	r_s	p 値
年齢	0.00	0.97
BMI	-0.01	0.91
	中央値 (m/sec/kHz)	p 値
性別 (男性/女性)	12.77/11.99	0.24
癌部位 (膵頭部/膵体尾部)	12.07/12.75	0.51
遠隔転移、n (%)	13.00/12.17	0.18
T-Bil (2.0mg/dl 以上/未満)	11.97/12.80	0.19
CEA (5ng/ml 以上/未満)	12.00/12.64	0.46
CA19-9 (37U/ml 以上/未満)	12.17/12.86	0.67

b. SWE 値

	SWE 値	
	r_s	p 値
年齢	0.09	0.52
BMI	-0.07	0.60
	中央値 (kPa)	p 値
性別 (男性/女性)	7.89/8.91	0.08
癌部位 (膵頭部/膵体尾部)	8.84/7.59	0.02
遠隔転移、n (%)	7.93/8.48	0.85
T-Bil (2.0mg/dl 以上/未満)	8.83/7.85	0.19
CEA (5ng/ml 以上/未満)	8.83/7.85	0.09
CA19-9 (37U/ml 以上/未満)	8.10/8.50	0.57

6. EUS-FNA 採取検体による病理組織学的評価との関連

EUS-FNA を施行した 56 例について病理組織学的評価を行った。間質量、線維化、炎症細胞浸潤、壊死の 4 項目の評価の内訳を図 11 に示す。間質量増加は 1 例 (1.8%) を除く全例で認められ、少量 17 例 (30.4%)、中等量 24 例 (42.9%)、多量 14 例 (25.0%) であった。線維化は全例に見られ、軽度 9 例 (16.1%)、中等度 28 例 (50.0%)、重度 19 例 (33.9%) であった。炎症が認められなかったのは 4 例 (7.1%)、軽度 42 例 (75.0%)、中等度 9 例 (16.1%)、重度 1 例 (1.8%) であった。壊死が認められたのは 11 例 (19.6%) であった。

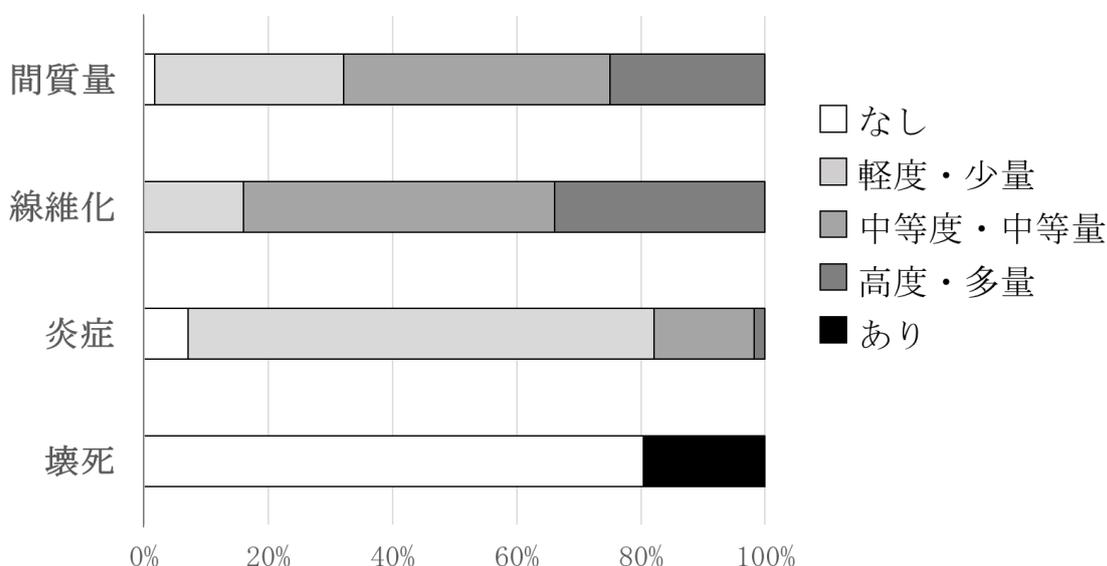


図 11. 病理組織学的評価

病理組織学的評価各項目（間質量、線維化、炎症、壊死）の分布を示す。

次に SWD 値、SWE 値と病理組織学的評価との相関を検討するために、病理学的評価を、なし=0、軽度=1、中等度=2、高度=3（壊死はなし=0、あり=1）とスコア化し、癌部の SWD 値および SWE 値との相関係数 r_s を求めた（表 3）。炎症と癌部の SWD 値のみ、 $r_s = 0.42$ と中等度の正の相関が認められた ($p = 0.001$)（図 12）。

表 3. 病理組織学的評価による癌部の SWD 値および SWE 値との相関

	SWD 値		SWE 値	
	r_s	p 値	r_s	p 値
間質量	-0.13	0.33	-0.07	0.62
線維化	-0.13	0.35	0.05	0.73
炎症	0.42	0.001	0.11	0.40
壊死	-0.07	0.60	-0.11	0.43

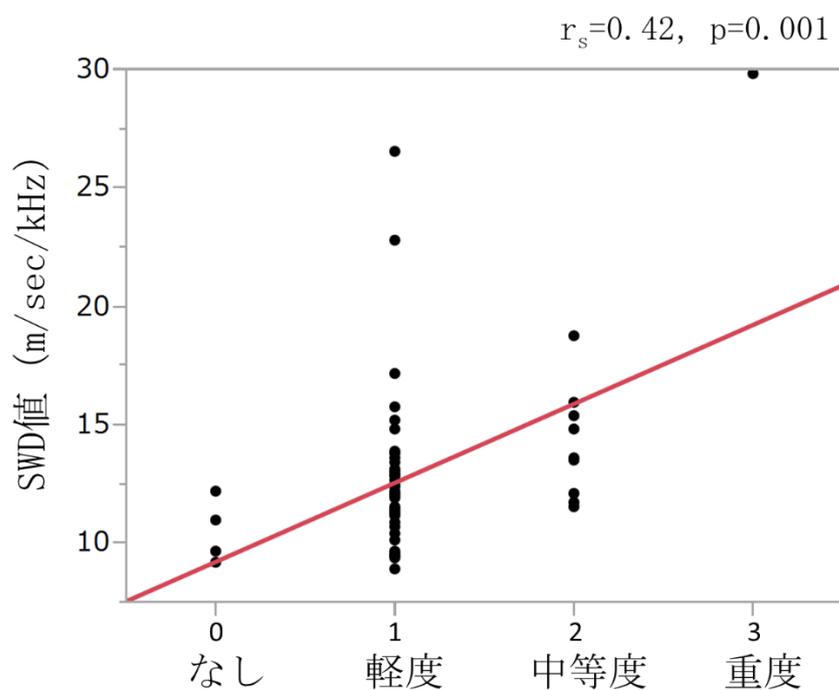


図 12. 癌部の SWD 値と炎症評価スコアの相関

炎症スコアと癌部の SWD 値には中等度の正の相関が認められた。

考察

本研究は、膵臓癌において超音波エラストグラフィに関連した SWD 値について検討した初めての報告であり、化学療法前後の SWD 値および SWE 値の変化について明らかにしたものである。化学療法を施行した 30 例の膵臓癌患者について、化学療法前後での膵臓癌部の SWD 値および SWE 値を測定し、いずれも変化を来たさなかったことから、本研究における評価法においては、化学療法の効果判定予測能は有していないことが明らかとなった。化学療法後の切除病理標本の検討では、癌細胞の変性や壊死、間質の線維化、炎症細胞浸潤などが報告されている（成澤ら,2020）が、短期的にはこれらの病理組織学的変化を SWD 値および SWE 値が反映するものではなかったと考えられる。自己免疫性膵炎（AIP）患者においては、2 週間のステロイド投与後に SWD 値、SWE 値のいずれも低下し治療評価に有用であったと報告されているが（Suzuki et al. 2021）、それはステロイド治療後に短期的に劇的な病理学的改善効果を示しやすい AIP の特性を反映しているものと考えられる。また、腹部 CT で評価した治療効果判定別に分けて行った比較でも差は認められず、治療前および短期的な治療後の粘性や弾性はいずれも治療効果を反映しなかった。癌の長期的な SWD 値および SWE 値の変化については、本研究では検討できていないことからその有用性については不明ではあるが、AIP における治療前後の病理学的変化との関連性を考慮すると、化学療法前後で長期的に大きな病理学的変化を来たすような症例においては、その変化を見出せる可能性はあると考えられる。

膵臓癌における弾性（SWE 値）を評価した過去の研究は散見され、膵臓癌部では非癌部や正常膵と比較して SW 速度や弾性率が高いと報告されている（D'Onofrio et al., 2016; Burkhardt et al., 2020; Iino et al., 2021）。本研究では、膵臓癌部は非癌部と比較すると SWE 値は有意に高く、SWD 値は有意に低いという結果となった。つまり、膵臓癌部は非癌部に比して弾性が高く粘性が低いと推測される。生体軟組織の力学的特性の定量的マップを高空間分解能で得られる放射線診断法である MR エラストグラフィの研究においては、膵臓癌では AIP や正常膵と比較して弾性および流動性が高かったと報告されている（Zhu et al., 2021）。力学的には粘度が低いと流動性が高く、粘度が高いと流動性が低いため、膵臓癌では粘性が低いことが推定される本研究を支持する結果である。その MR エラストグラフィは、体内金属や植込み型医療装置を有する患者や閉所恐怖症患者などでの使用が制限され、高額かつ巨大な装置を用いて、条件の異なる様々なパルスを加

するための時間を要するのに対して、超音波エラストグラフィは患者因子による使用制限がなく、MR エラストグラフィよりも安価な小型装置で簡便に実施可能であり、普及しやすい利点を有する。加えて、超音波エラストグラフィにおいて SWD 値は SWE 値と同時に測定可能であり、より短時間で組織の粘弾性評価における付加情報を得られるという利点もある。

検査技術の発達にも関わらず、膵臓癌を疑われて膵切除を行った患者の7%が術後の病理学的検査で良性であったという報告もあり (De la Fuente et al., 2010)、膵臓腫瘍性病変における膵臓癌の高精度の鑑別は重要な課題である。びまん性 AIP 患者に対して超音波エラストグラフィを施行した報告では、健常群と比較して SWD 値、SWE 値ともに高かったと報告している (Suzuki et al., 2021)。この既報では SWD 中央値は AIP 群で 15.3 m/sec/kHz、正常群で 13.0 m/sec/kHz であり、本研究の結果 (癌部 12.20m/sec/kHz、非癌部 13.57m/sec/kHz) と比較すると、AIP の SWD 値は膵癌よりも高く、より粘性が高いことが示唆される。限局性 AIP の場合には、従来の画像診断では膵臓癌との鑑別に難渋することがあり、SWD 値で定量化される粘性の違いが両者の鑑別の一助となる可能性がある。また、膵臓癌と他の膵腫瘍との鑑別については、病理学的所見と SWD との対比も含めて今後の検討を要する。

ROC 曲線解析では、SWD 値による AUC は 0.66 であり膵臓癌部と非癌部の判別能は高いとは言えなかった。SWE 値による AUC は 0.83 と比較的良好な判別能を示した。報告によって使用装置や測定法は均一ではなくカットオフ値の比較はできないが、膵臓における弾性評価は、膵臓癌と正常膵との鑑別に感度 77–100%、特異度 72–100%とその有用性が報告されているが (Iglesias-Garcia et al., 2010; Zaro et al., 2018; Xie et al., 2020)、膵臓癌患者の非癌部は正常膵より弾性が高いという報告 (Kawada et al. 2014) があるとおり、非癌部が随伴性膵炎 (膵管閉塞に伴う変化) による影響もあって完全に正常膵であるとは言い難い。よって、本研究では膵臓癌患者での癌部と非癌部の差を比較したことで、両者の判別能に影響したと考えられる。しかし、同一個体内での両者の比較は実臨床において現実的であり、今後の技術的な精度の向上によって SWD 値の有用性が期待できる。

本研究結果で得られたもう一つの知見は、膵臓癌部の SWD 値と炎症の病理組織学的評価に相関がみられたことである。

膵臓癌組織の炎症所見が高度であるほど SWD 値が高い傾向にあった。膵臓疾患における SWD 値と病理組織学的所見との関連を検討した報告はこれまでにないが、肝疾患においては、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)

(Sugimoto et al., 2020b; Lee et al., 2021) と肝硬変 (Lee et al., 2019) において、病理組織学的評価による炎症所見と SWD 値の有意な関連が示されている。本研究の結果と合わせて dispersion imaging は病理学的炎症を評価する非侵襲的な画像モダリティとしての有用性が期待できる。また、化学療法後の腫瘍組織周囲には、一定の炎症細胞浸潤がみられることが報告されている (Kalimuthu et al. 2016)。一方で、炎症関連の免疫抑制性微小環境が腫瘍周囲に引き起こされ、腫瘍進展や再発に有利に働くとの報告もあることから (Chen et al., 2021)、治療後の炎症 (炎症スコア) と治療効果との間には正の相関が、治療前の炎症スコアと膵癌の病期との間にも正の相関が存在する可能性がある。それを明らかにするためには、多数例による治療前後の病理検体と SWD、SWE 値の対比、切除直前の SWD、SWE 値と切除標本の対比が今後必要である。

肝疾患診療においては、SWE 値は線維化の検出と病期判定に高い精度を持つことが示されている (Fu et al., 2020)。膵臓癌においても SWE 値と線維化との正の相関が複数報告されている (Kuwahara et al., 2016; Fujita et al., 2018; Sushma et al., 2020) が、本研究では SWE と線維化との有意な関連性は示されなかった。考えられる一つの理由として、上述の報告は全て癌周辺の膵実質の SWE 値を測定し、線維化を評価しているのに対して、本研究では膵臓癌部内の SWE 値と線維化を評価しているという点である。膵臓癌組織の中では、SWE 値は単なる病理学的線維化のみならず、癌腺管構造や粘液の影響も受けるものと考えられることから、繊維化グレードそのものを反映しにくいと考えられる。また、膵臓癌内部は病理学的な不均一性があり (Vincent et al., 2011)、膵臓癌部の SWE 値を測定した報告では、正常膵と比較して測定値の広がりの方が大きかったと報告されている (Yoshikawa et al., 2021)。本研究では EUS-FNA による癌組織の一部のみを用いた病理学的評価をおこなっていることから、このようなばらつきを評価できないことも本研究の結果に影響していると考えられた。

患者背景因子と SWE 値、SWD 値との関連では、膵頭部の癌部では膵体尾部の癌部と比較し SWE 値が高かった。既報では、「正常膵では部位による差がない」 (Stumpf et al., 2016; Ozturk et al., 2020)、「膵頭部で高い」 (Gallotti et al., 2010) と報告による相違があり、一致した見解が得られていない。ターゲットの体表からの深度も SWE 値に影響することが知られており (Kawada et al. 2014) 音響窓の影響も排除できない。本研究の膵臓癌部位による SWE 値の差は、体型や組織学的特性の違いが交絡因子として影響している可能性があり、今後の検討を要する。

本研究はいくつかの限界と課題を有している。一つ目は超音波エラストグラフィによる **dispersion imaging** が新しい技術であり、まだ標準化された測定法がないことである。本研究では、測定方向によるバイアスを少なくするために水平断と矢状断の 2 方向から測定した。また、各方向 5 回以上 10 回までの測定を繰り返し、ばらつきの指標である中央値 IQR / 中央値を 0.4 以上になるものを除外することでデータの信頼性を高めた。肝臓においては定量的評価である **dispersion imaging** は観察者間、観察者内いずれも再現性が高いことが示されているが (Yoo et al., 2019)、今後標準的な測定法の策定が必要であると考えられる。二つ目は組織病理学的評価を EUS-FNA で得られた検体で行っているため、癌の一部の性状のみを反映していることである。今後手術例について摘出検体の病理組織所見との相関を調べることでより、より精度の高い評価が行われることが期待される。最後に、本研究は同一個体内の癌組織と非癌組織との比較を行っており、健常者の正常膵組織との比較ではないことがあげられる。今後症例数を蓄積し、健常者や膵臓癌以外の膵疾患との比較検討を行い、粘性という新しい性状評価をどう臨床応用していくかが課題である。

結論

本研究で得られた新知見は以下のとおりである。

- ・化学療法前後では膵臓癌部の SWD 値、SWE 値のいずれも変化が認められず、治療効果との関連性は認められなかった。
- ・膵臓癌部においては非癌部と比較して SWE 値が高く SWD 値が低い、すなわち弾性が高く粘性が低いという性状が確認された。
- ・膵臓癌部において、SWD 値と病理組織学的炎症所見との相関が認められ、炎症程度が高くなるほど SWD 値は高くなる傾向にあった。
- ・本研究は膵臓癌患者の SWD 値を測定し粘性を評価した初めての報告である。既報の SWE 値に加えて、本研究では、粘性というファクターが膵臓癌の診断に有用である可能性を示した。また、肝疾患での報告と同様に、膵臓癌部での炎症と SWD 値との相関を見出した。Dispersion imaging の病理学的炎症評価における非侵襲的な画像モダリティとしての有用性を支持する知見を示した。
- ・今回得られた知見から、同時測定可能である SWD 値および SWE 値を組み合わせて臨床応用することで、超音波エラストグラフィによる膵癌診断精度の向上を図れるものと考ええる。
- ・今後の研究の展望として、健常者、AIP や慢性膵炎などの炎症性膵疾患、膵癌以外の膵腫瘍と膵臓癌との比較検討も行い、膵診療における dispersion imaging の臨床応用の有用性をさらに検討する必要がある。
- ・さらには、多施設共同研究による多数例における再現性の確認、治療前後の病理検体と SWD、SWE 値の対比、切除直前の SWD、SWE 値と切除標本の対比を行うことで、診断と治療効果判定の両観点からより詳細な検討を行っていきたい。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導・ご助言をいただきました北海道大学大学院医学研究院内科学分野消化器内科学教室 坂本直哉教授に深く感謝いたします。

臨床的に意義深い研究テーマを与えていただき、計画から研究方法、論文作成まで、全ての面で多くのご助言、ご指導を賜りました北海道大学病院消化器内科講師 栗谷将城先生に厚くお礼申し上げます。

今回の研究の要となる超音波検査について、技術的な指導からデータの集積・解釈についてご指導頂きました北海道大学病院超音波センター副部長 西田睦技師長、大変お忙しい中、病理検体の評価にご尽力下さいました北海道大学病院病理診断科/病理部 三橋智子先生に深く感謝申し上げます。

また日々の診療の中、様々な面でご援助いただきました北海道大学病院消化器内科胆膵グループの先生方、化学療法グループの先生方、超音波センターのスタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

最後に、本研究に協力いただきましたすべての患者さまに、厚く御礼申し上げます。

利益相反

本研究において、開示すべき利益相反はありません。

引用文献

Abe, Y., Kawakami, H., Oba, K., Hayashi, T., Yasuda, I., Mukai, T., Isayama, H., Ishiwatari, H., Doi, S., Nakashima, M., et al. (2015). Effect of a stylet on a histological specimen in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 22-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* *82*, 837–844

Anbarasan, T., Wei, C., Bamber, J.C., Barr, R.G., and Nabi, G. (2021). Characterisation of Prostate Lesions Using Transrectal Shear Wave Elastography (SWE) Ultrasound Imaging: A Systematic Review. *Cancers*. (Basel). *13*, 122.

Barr, R.G., Ferraioli, G., Palmeri, M.L., Goodman, Z.D., Garcia-Tsao, G., Rubin, J., Garra, B., Myers, R.P., Wilson, S.R., Rubens, D., et al. (2015). Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology.* *276*, 845–861.

Barry, C.T., Mills, B., Hah, Z., Mooney, R.A., Ryan, C.K., Rubens, D.J., and Parker, K.J. (2012). Shear wave dispersion measures liver steatosis. *Ultrasound. Med. Biol.* *38*, 175–182.

Burkhardt, C., Tzschätzsch, H., Schmuck, R., Bahra, M., Jürgensen, C., Pelzer, U., Hamm, B., Braun, J., Sack, I., and Marticorena, Garcia, S.R. (2020). Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility. *Invest. Radiol.* *55*, 270–276.

Chen, S., Urban, M.W., Pislaru, C., Kinnick, R., and Greenleaf, J.F. (2009). Liver elasticity and viscosity quantification using shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) *Annu. Int. Conf. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc.* 2009, 2252–2255.

Chen, S., Sanchez, W., Callstrom, M.R., Gorman, B., Lewis, J.T., Sanderson, S.O., Greenleaf, J.F., Xie, H., Shi, Y., Pashley, M., et al. (2013). Assessment of liver viscoelasticity by using shear waves induced by

ultrasound radiation force. *Radiology*. *266*, 964–970.

Chen, X., Zeh, H.J., Kang, R., Kroemer, G., Tang, D. (2021). Cell death in pancreatic cancer: from pathogenesis to therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* *18*, 804-823.

Chen, Y.I., Chatterjee, A., Berger, R., Kanber, Y., Wyse, J., Lam, E., Gan, I., Auger, M., Kenshil, S., Telford, J., et al. (2022). Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy alone vs. EUS-guided fine needle aspiration with rapid onsite evaluation in pancreatic lesions: a multicenter randomized trial. *Endoscopy*. *54*, 4–12.

Cosgrove, D.O., Berg, W.A., Doré, C.J., Skyba, D.M., Henry, J.P., Gay, J., and Cohen-Bacrie, C.; BE1 Study Group. (2012). Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur. Radiol.* *22*, 1023–1032.

Crinò, S.F., Conti Bellocchi, M.C., Antonini, F., Macarri, G., Carrara, S., Lamonaca, L., Di Mitri, R., Conte, E., Fabbri, C., Binda, C., et al. (2021). Impact of biliary stents on the diagnostic accuracy of EUS-guided fine-needle biopsy of solid pancreatic head lesions: A multicenter study. *Endosc. Ultrasound*. *10*, 440–447.

De la Fuente, S.G., Ceppa, E.P., Reddy, S.K., Clary, B.M., Tyler, D.S., and Pappas, T.N. (2010). Incidence of benign disease in patients that underwent resection for presumed pancreatic cancer diagnosed by endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA). *J. Gastrointest. Surg.* *14*, 1139–1142.

D'Onofrio, M., De Robertis, R., Crosara, S., Poli, C., Canestrini, S., Demozzi, E., and Pozzi, M.R. (2016). Acoustic radiation force impulse with shear wave speed quantification of pancreatic masses: A prospective study. *Pancreatology*. *16*, 106–109.

Evans, D.B., Rich, T.A., Byrd, D.R., Cleary, K.R., Connelly, J.H., Levin,

B., Charnsangavej, C., Fenoglio, C.J., and Ames, F.C. (1992). Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch. Surg.* *127*, 1335–1339.

Ferraioli, G., Maiocchi, L., Dellafiore, C., Tinelli, C., Above, E., and Filice, C. (2021). Performance and cutoffs for liver fibrosis staging of a two-dimensional shear wave elastography technique. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* *33*, 89–95.

Fu, J., Wu, B., Wu, H., Lin, F., and Deng, W. (2020). Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *BMC. Med. Imaging.* *20*, 16.

Fujita, Y., Kitago, M., Abe, T., Itano, O., Shinoda, M., Abe, Y., Yagi, H., Hibi, T., Ishii, M., Nakano, Y., et al. (2018). Evaluation of Pancreatic Fibrosis With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Automated Quantification of Pancreatic Tissue Components. *Pancreas.* *47*, 1277–1282.

Gallotti, A., D'Onofrio, M., and Pozzi, M.R. (2010). Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol. Med.* *115*, 889–897.

Goertz, R.S., Schuderer, J., Strobel, D., Pfeifer, L., Neurath, M.F., and Wildner, D. (2016). Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. *Eur. J. Radiol.* *85*, 2211–2216.

Iglesias-Garcia, J., Larino-Noia, J., Abdulkader, I., Forteza, J., and Dominguez-Munoz, J.E. (2010). Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology.* *139*, 1172–1180.

Iino, Y., Maruyama, H., Mikata, R., Yasui, S., Koroki, K., Nagashima, H., Awatsu, M., Shingyoji, A., Kusakabe, Y., Kobayashi, K., et al. (2021).

Percutaneous Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Diagnosis of Pancreatic Tumor. *Diagnostics (Basel)*. *11*, 498.

Imamura, Y., Kumagi, T., Kuroda, T., Koizumi, M., Yoshida, O., Kanemitsu, K., Tada, F., Tanaka, Y., Hirooka, M., and Hiasa, Y. (2021). Pancreas stiffness in liver cirrhosis is an indicator of insulin secretion caused by portal hypertension and pancreatic congestion. *Hepatol Res*. *51*, 775–785.

Iyama, T., Takata, T., Koda, M., Fukuda, S., Hoi, S., Mae, Y., Fukui, T., Munemura, C., and Isomoto H. (2018). Renal shear wave elastography for the assessment of nephron hypertrophy: a cross-sectional study in chronic kidney disease. *J. Med. Ultrason*. (2001). *45*, 571–576.

Kalimuthu, S.N., Serra, S., Dhani, N., Chetty, R. (2016). The spectrum of histopathological changes encountered in pancreatectomy specimens after neoadjuvant chemoradiation, including subtle and less-well-recognised changes. *J. Clin. Pathol*. *69*, 463-471.

Kandemirli, S.G., Bayramoglu, Z., Caliskan, E., Sari, Z.N.A., and Adaletli, I. (2018). Quantitative assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis. *J. Med. Ultrason*. (2001). *45*, 417–423.

Kawada, N., Tanaka, S., Uehara, H., Ohkawa, K., Yamai, T., Takada, R., Shiroeda, H., Arisawa, T., and Tomita, Y. (2014). Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: a single center prospective study. *Eur. J. Radiol*. *83*, 620–624.

Kudo, T., Kawakami, H., Hayashi, T., Yasuda, I., Mukai, T., Inoue, H., Katanuma, A., Kawakubo, K., Ishiwatari, H., Doi, S., et al. (2014). High and low negative pressure suction techniques in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 25-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest. Endosc*. *80*, 1030–1037.

Kuwahara, T., Hirooka, Y., Kawashima, H., Ohno, E., Sugimoto, H., Hayashi, D., Morishima, T., Kawai, M., Suhara, H., Takeyama, T., et al. (2016). Quantitative evaluation of pancreatic tumor fibrosis using shear wave elastography. *Pancreatology*. *16*, 1063–1068.

Lee, D.H., Lee, J.Y., Bae, J.S., Yi, N.J., Lee, K.W., Suh, K.S., Kim, H., Lee, K.B., and Han, J.K. (2019). Shear-Wave Dispersion Slope from US Shear-Wave Elastography: Detection of Allograft Damage after Liver Transplantation. *Radiology*. *293*, 327–333.

Lee, D.H., Cho, E.J., Bae, J.S., Lee, J.Y., Yu, S.J., Kim, H., Lee, K.B., Han, J.K., and Choi, B.I. (2021). Accuracy of Two-Dimensional Shear Wave Elastography and Attenuation Imaging for Evaluation of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* *19*, 797–805.

Marshall, C., Mounzer, R., Hall, M., Simon, V., Centeno, B., Dennis, K., Dhillon, J., Fan, F., Khazai, L., Klapman, J., et al. (2018). Suboptimal Agreement Among Cytopathologists in Diagnosis of Malignancy Based on Endoscopic Ultrasound Needle Aspirates of Solid Pancreatic Lesions: A Validation Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* *16*, 1114–1122.

Nightingale, K., McAleavey, S., and Trahey, G. (2003). Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound. Med. Biol.* *29*, 1715–1723.

Ohara, H., Yoshihisa, A., Ishibashi, S., Matsuda, M., Yamadera, Y., Sugawara, Y., Ichijo, Y., Hotsuki, Y., Watanabe, K., Anzai, F., et al. (2020). Shear Wave Dispersion Predicts Liver Fibrosis and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure. *J. Clin. Med.* *9*, 3953.

Ormachea, J., and Parker, K.J. (2020). Comprehensive Viscoelastic Characterization of Tissues and the Inter-relationship of Shear Wave (Group and Phase) Velocity, Attenuation and Dispersion. *Ultrasound. Med. Biol.* *46*, 3448–3459.

Ozturk, M., Çalışkan, E., Bayramoglu, Z., and Adaletli, I. (2020). Normative values of pancreas stiffness by shear wave elastography in healthy children and adolescents. *J. Med. Ultrason.* (2001). *47*, 583–589.

Pozzi, R., Parzanese, I., Baccarin, A., Giunta, M., Conti, C.B., Cantù, P., Casazza, G., Tenca, A., Rosa, R., Gridavilla, D., et al. (2017). Point shear-wave elastography in chronic pancreatitis: A promising tool for staging disease severity. *Pancreatology.* *17*, 905–910.

Stumpf, S., Jaeger, H., Graeter, T., Oeztuerk, S., Schmidberger, J., Haenle, M.M., Kratzer, W.; Elasto-Study Group Ulm. (2016). Influence of age, sex, body mass index, alcohol, and smoking on shear wave velocity (p-SWE) of the pancreas. *Abdom. Radiol. (NY).* *41*, 1310–1316.

Sugimoto, K., Moriyasu, F., Oshiro, H., Takeuchi, H., Yoshimasu, Y., Kasai, Y., Furuichi, Y., and Itoi, T. (2018) Viscoelasticity Measurement in Rat Livers Using Shear-Wave US Elastography. *Ultrasound. Med. Biol.* *44*, 2018–2024.

Sugimoto, K., Moriyasu, F., Oshiro, H., Takeuchi, H., Yoshimasu, Y., Kasai, Y., and Itoi, T. (2020a). Clinical utilization of shear wave dispersion imaging in diffuse liver disease. *Ultrasonography.* *39*, 3–10.

Sugimoto, K., Moriyasu, F., Oshiro, H., Takeuchi, H., Abe, M., Yoshimasu, Y., Kasai, Y., Sakamaki, K., Hara, T., and Itoi, T. (2020b). The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology.* *296*, 532–540.

Sushma, N., Gupta, P., Kumar, H., Sharma, V., Mandavdhare, H., Kumar-M, P., Nada, R., Yadav, T.D., and Singh, H. (2020). Role of ultrasound shear wave elastography in preoperative prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology.* *20*, 1764–1769.

Suzuki, H., Kawashima, H., Ohno, E., Ishikawa, T., Hashimoto, S., Nakamura, M., Miyahara, R., Ishigami, M., Hirooka, Y., and Fujishiro,

M. (2020). What is the role of measuring shear wave dispersion using shear wave elastography in pancreatic parenchyma?. *J. Med. Ultrason.* (2001). *47*, 575–581.

Suzuki, H., Ishikawa, T., Ohno, E., Iida, T., Uetsuki, K., Yashika, J., Yamada, K., Yoshikawa, M., Furukawa, K., Nakamura, M., et al. (2021). An initial trial of quantitative evaluation of autoimmune pancreatitis using shear wave elastography and shear wave dispersion in transabdominal ultrasound. *Pancreatology.* *21*, 682–687.

Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R.H., and Goggins, M. (2011). Pancreatic cancer. *Lancet.* *378*, 607–620.

White, R.R., Xie, H.B., Gottfried, M.R., Czito, B.G., Hurwitz, H.I., Morse, M.A., Blobe, G.C., Paulson, E.K., Baillie, J., Branch, M.S., et al. (2005). Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* *12*, 214–221.

Xie, J., Liu, H., Liu, W.S., and Li, J.W. (2020). Quantitative shear wave elastography for noninvasive assessment of solid pancreatic masses. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* *74*, 179–187.

Yoo, J., Lee, J.M., Joo, I., Lee, D.H., Yoon, J.H., Kang, H.J., and Ahn, S.J. (2019). Prospective Validation of Repeatability of Shear Wave Dispersion Imaging for Evaluation of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound. Med. Biol.* *45*, 2688–2696.

Yoshikawa, M., Ishikawa, T., Ohno, E., Iida, T., Furukawa, K., Nakamura, M., Honda, T., Ishigami, M., Kinoshita, F., Kawashima, H., et al. (2021). Variability measurements provide additional value to shear wave elastography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Sci Rep.* *11*, 7409.

Zaro, R., Lupsor-Platon, M., Cheviet, A., and Badea, R. (2016). The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography. *Med. Ultrason.* *18*, 425–

430.

Zaro, R., Dina, L., Pojoga, C., Vesa, S., and Badea, R. (2018). Evaluation of the pancreatic tumors by transabdominal Shear Wave Elastography: preliminary results of a pilot study. *Med. Ultrason.* *20*, 285–291.

Zhu, L., Guo, J., Jin, Z., Xue, H., Dai, M., Zhang, W., Sun, Z., Xu, J., Marticorena-Garcia, S.R., Asbach, P., et al. (2021). Distinguishing pancreatic cancer and autoimmune pancreatitis with in vivo tomoelastography. *Eur. Radiol.* *31*, 3366–3374.

成澤裕子, 松田陽子. (2020). 放射線化学療法効果判定. *膵臓.* *35*, 280–292

日本膵臓学会 (編). (2020). 術前治療後の組織学的評価. In *膵癌取扱い規約第7版増補版*, (東京: 金原出版), pp.119–125

国立がん研究センター がん情報サービス がん統計予測
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (アクセス日
2021年10月24日)