

総説

当院における超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) の現状

Current status of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in Niigata Cancer Center Hospital

塩路和彦 北條雄暉 丹羽佑輔
高橋祥史 今井径卓 小林正明Kazuhiko SHIOJI, Yuki HOJO, Yusuke NIWA,
Yoshifumi TAKAHASHI, Michitaka IMAI, Masaaki KOBAYASHI

要旨

EUS-FNAは胃や十二指腸といった経消化管的に周辺臓器の組織検体を得る方法である。これまで検体採取が困難であった膵臓や腹腔内リンパ節から安全に検体を得ることが可能となり、がん診療における治療方針の決定のためなくてはならない手技といえる。

当院でも2014年5月に導入し、600例以上の症例に対してEUS-FNAを施行し、96.3%という高い正診率が得られている。EUS-FNAの結果により治療方針が変更となった症例もあり、適切な治療を行うためには正確な病理診断が必須である。

今後はEUS-FNA検体を用いた遺伝子診断や、EUS-FNAの手技を応用した胆管ドレナージなどの治療 (interventional EUS) にも期待したい。

はじめに

超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound: EUS) は先端に超音波探触子が付いた専用の内視鏡を用いることで、胃や十二指腸から膵臓や胆嚢、胆管を高い解像度で描出することが可能であり、膵・胆道疾患の精密検査として欠くことの出来ない手技である。超音波観測装置の進歩により、単なる白黒画像 (Bモード) だけでなく、カラードップラーやTissue Harmonic Imaging (THI), Elastgraphy, 超音波用の造影剤を用いた造影EUSなど様々な画像診断が可能となった。しかし、画像診断のみで良・悪性の確定診断が困難な場合も多く、EUSで観察しながら針生検を行い検体を採取する、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration: EUS-FNA) が開発された。

EUS-FNAは1992年にVilmannらによりはじめて報告¹⁾されてから、ヨーロッパや米国では数多くの報告がなされ、急速に拡大、普及していった。胃や十二指腸といった経消化管的に周辺臓器の組織検体を得ることが可能で、これまで検体採取の困難で

あった膵臓や腹腔内リンパ節などからも検体採取、病理診断ができることで治療方針の決定に不再是ならない手技となっていった。一方我が国ではEUS-FNAによる癌の播種に対する懸念が強かったこと、CTやMRIといった画像診断に対する評価と信頼が高かったことから広く普及するには至らず、2000年以降になってようやくEUS-FNAに関する報告が増加していった。2010年4月にはEUS-FNAが保険収載され、その後急速に広まってはいるが、現在でも日常的にEUS-FNAを行っている施設は限られている。

筆者は2006年1月25日に新潟大学病院で初めてEUS-FNAを行った。当時は新潟大学病院でも年間のEUS-FNA件数は10例以下であり、十分な検体が採取できないことも多く、どのようにすれば安定して検体を得られるか、穿刺針や吸引圧、穿刺方法など試行錯誤していた。2010年以降は年間の件数も20例から40例程度に増加し、比較的安定して検体採取、診断ができるようになった。

今回EUS-FNAについて使用するスコープや穿刺針、適応や禁忌について解説し、当院での成績や有

用であった症例について報告する。

EUS-FNAの実際

EUS-FNAは先端に超音波探触子が付いた専用の内視鏡を用いて、EUS下に病変を描出し、穿刺・吸引することで病理検体を得る手技である。EUSには超音波走査の違いからラジアル型EUS（図1）とコンベックス型EUS（図2、図3）の2種類があるが、EUS-FNAで使用されるのはコンベックス型EUSである。またコンベックス型EUSには前方斜視型（図2）と直視型（図3）がある。前方斜視型は内視鏡画面とスコープの進行方向にずれがあるため内視鏡の挿入には慣れが必要であるが、超音波走査角が180度あり、鉗子起上装置があるため穿刺時の調整が容易であること、歴史が長く標準的な描出法²⁾が確立されていることより、EUS-FNAで最も一般的に用いられているスコープである。一方直視型は超音波走査角が90度に制限されているが、直視型のため内視鏡の挿入に関しては前方斜視型より優れており、術後再建腸管症例や深部大腸へのアプローチが可能である。穿刺に力を加えやすいため消化管粘



図1 ラジアル型超音波内視鏡
(オリンパス株式会社 製品パンフレットより引用)

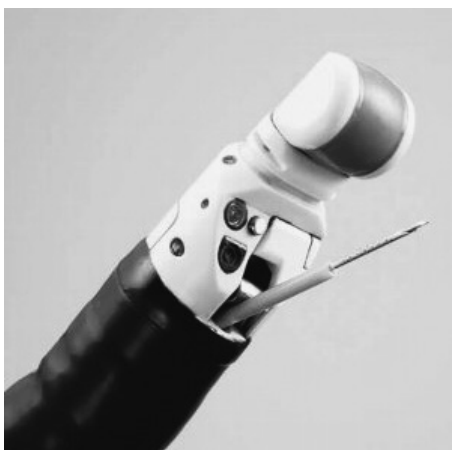


図2 コンベックス型超音波内視鏡（前方斜視型）
(オリンパス株式会社 製品パンフレットより引用)



図3 コンベックス型超音波内視鏡（直視型）
(オリンパス株式会社 製品パンフレットより引用)

膜下腫瘍に対するEUS-FNAやEUSを用いたドレナージやステント留置といった治療手技でも有用である。

EUS-FNAで用いる穿刺針は各社より様々な太さ、材質、先端形状のものが発売されている。太さについては19G、20G、22G、25Gのものが発売されているが、標準的に用いられているのは22Gの穿刺針で、穿刺が困難な部位では25Gが、多くの検体を必要とする症例では19Gが用いられている。材質については穿刺針そのものの材質や外筒であるシースの材質も重要で、柔らかい方が穿刺が容易になるが、一回の穿刺で変形してしまい二回目以降の穿刺が困難になることもある。また、材質によって超音波画面での視認性にも差がある。先端形状について以前はランセット形状のものが一般的であったが、現在はより多くの検体を採取することを目的に様々な形状の穿刺針が発売されている（図4）³⁾。これら新しい穿刺針を用いたEUS-FNAは組織採取を目的としていることからFNB（fine needle biopsy）と呼ばれることもある。

膵癌では病理学的な確定診断を得る方法としてEUS-FNA以外に内視鏡的逆行性膵胆管造影検査（endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP）による膵液細胞診や膵管擦過細胞診もある。時に膵管生検を行うこともあるが、基本的には細胞診が中心であり、その感度は70%程度である⁴⁾。膵癌には浸潤性膵管癌以外に膵神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌など様々な組織型があり、その鑑別には免疫染色を必要とする。細胞診だけでなく、組織診も可能なEUS-FNAは膵腫瘍の確定診断として必須の検査である。

EUS-FNAの適応はEUSで描出が可能で、得られた検体による病理診断結果により治療方針が決定される症例である。具体的には画像診断のみでは良・悪性の鑑別が困難な症例に対する確定診断、化学療法前の病理学的な確定診断、リンパ節や胸腹水の穿刺による正確な病期診断の決定などである。症例の多くは膵癌や消化管粘膜炎下腫瘍などの消化器疾患であるが、肺癌の縦隔リンパ節転移や副腎転移に対す








Type	FNA	FNB					
Needle generation		First	Second	Third			
Needle Tip							
Commercial name	Many different available	Quick-Core	ProCore (reverse bevel)	SharkCore	Acquire	ProCore (forward-facing bevel)	TopGain
Available sizes	19 – 25G	19G	19, 22, 25G	19, 22, 25G	22, 25G	20G	19, 22, 25G

図4 EUS-FNAで用いられる穿刺針
(文献3より引用)

る検査や、悪性リンパ腫が疑われる腹腔内リンパ節腫大に対する検査など診療科を越えて、様々な疾患が対象となる。

EUS-FNAの穿刺対象となる臓器は膵臓や消化管の粘膜下腫瘍、リンパ節などが多いが、経消化管的に描出可能であれば多くのものが穿刺可能である。経肛門的に挿入すれば直腸の粘膜下腫瘍や骨盤内腫瘍、骨盤内のリンパ節なども穿刺対象となる。穿刺可能かどうかはある程度CTで判断できるが、一見消化管と離れて見えても空気の出し入れや、スコープが挿入されることで消化管が伸ばされ描出、穿刺が可能となる場合もあり、最終的にはスコープを挿入、観察し描出、穿刺が可能か判断することになる。逆にCTでは消化管に接して穿刺可能と考えられても、オリエンテーションが付かず描出が出来なかったり、描出が出来ても穿刺ライン上に血管があり穿刺不可能なこともある。

EUS-FNAの禁忌としては全身状態が不良で内視鏡検査自体が不可能な症例、EUSで描出できない症例、出血傾向があり穿刺による出血のリスクが高い症例、穿刺ラインに血管や膵管が介在し、それらを避けて穿刺できない症例などがあげられる。また、嚢胞性病変に対して欧米ではEUS-FNAの穿刺対象としているが、我が国では播種のリスクから基本的には禁忌とされている。手術可能例に対する術前EUS-FNAについては施設や術者により意見が分かれており、現在でも十分なコンセンサスは得られていない。以前はEUS-FNA後の腹膜播種についての報告が少なく、EUS-FNA後も癌性腹膜炎の頻度は上昇しないとの報告⁵⁾もあり、腹膜播種の危険性

は少なく、術前にEUS-FNAを行っても問題はないと考えられていたが、EUS-FNAが広く普及することで穿刺経路への腫瘍細胞播種 (needle tract seeding) の報告が増えており、術前のEUS-FNAについては症例毎に検討する必要があると考えられる。

EUS-FNAで用いられるスコープの先端径は14.6mmと通常の上部消化管内視鏡検査で用いられているスコープの先端径 (9-10mm前後) よりも太く、検査時間も10-20分程度かかるため、基本的には鎮静剤および鎮痛剤を使用して検査を行っている。経肛門的に直腸病変や骨盤内病変に対し検査を行う場合は体位変換の必要があるため鎮静剤の投与は行っていない。EUS-FNAを行うためには安定して病変を描出することが不可欠であり、病変の描出のためには、標準的描出法²⁾を参考に系統的に観察することが必要である。病変が描出できたら、大きさの測定やカラードップラーを用いて穿刺ライン上に血管がないか確認する。穿刺針はスコープの場所や形状、病変の大きさ、検査目的により選択する。通常は22Gの穿刺針を用いるが、十二指腸からの穿刺でスコープの屈曲が強い場合では25Gを、大きな病変で十分な検体が必要な場合では19Gを用いる。穿刺前には穿刺距離を測定し、病変を貫かないようにストッパーをかけ、スナップを効かせて穿刺を行う。穿刺後スタイレットを抜去し、5-20mlの陰圧をかけて、病変内で10-20回ストロークして抜針、検体を回収する。また、穿刺してから抜針するまでは常に吸引をかけ続けて、病変が動かないように固定する。この一連の穿刺手技において、穿刺針の太

さによる検体採取率の差や適切な吸引圧の設定、ストローク時の針の動かし方 (door knocking method, woodpecker method, fanning technique)、ストローク回数についてさまざまな検討が行われているが、完全に統一されたものではなく、検体がうまく採取できないときの工夫の一つとして知っておく必要がある。

EUS-FNAの偶発症としては消化管や腹腔内への出血や腫瘍内感染、急性膵炎、消化管穿孔などの報告はあるが頻度は非常に低く^{6, 7)}、比較的安全な手技として認識されている。しかし、日本消化器内視鏡学会の「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン⁸⁾」において、EUS-FNAは出血高危険度の手技に分類されており、施行前には内服薬の確認と基礎疾患に応じて適切な休薬が必要である。また、偶発症ではないが、病変が描出できなかったり、穿刺ラインに血管が存在したりすることでEUS-FNAが施行できないことや、複数回穿刺してもどうしても診断に足る検体が得られないこともある。EUS-FNA施行前にはEUS-FNAを行う目的や起こりうる偶発症とともに、予定通りの診断が得られない可能性についても十分に説明する必要がある。

現在は穿刺針や穿刺技術の向上により十分な検体を採取できることが多いが、以前は十分な検体が得られたと思っても血液が主体で診断不能ということも多く、採取された検体で診断が可能か評価することを目的に、迅速細胞診 (rapid on-site cytological evaluation: ROSE) を行うことが望ましいとされていた。ROSEを行うことで、十分な検体が採取された時点で検査を終了することができ、逆に検体が不十分な場合には追加穿刺を行うことで、最終的な検体採取率、診断率を向上させると言われている。しかしROSEを行うためには病理医や細胞検査士の協力が必要でどの施設でも可能という訳ではない。そのため施設によっては内視鏡医が自ら染色を行い評価を行ったり、得られた検体を肉眼的に観察し、白色検体の有無により十分な検体が得られているか評価 (macroscopic on-site evaluation: MOSE)⁹⁾ をすることが行われている。また、得られた検体を適切に処理することも重要で、少ない検体を余すことなく標本にするためにはバイオブシーシートを用いてなるべく一つの切片にできるだけ多くの組織を表出させることは有用と考えられる¹⁰⁾。EUS-FNAで得られた検体を提出したあと、病理部門でどのように処理されているか確認することも重要である。

当院の現状

当院では2014年4月よりEUS-FNAの導入に向けて内視鏡室や病棟でEUS-FNAについてのレク

チャーを行い、病理部門と迅速細胞診や検体の取り扱いについて相談をした後、5月28日に第1例目のEUS-FNAを施行した。当初は1-2週間に1例のペースであったが、徐々に症例は増加し、現在は一日に5例以上行うこともある。2021年6月30日までに658例のEUS-FNAを行っており、新潟県内では最も症例数の多い施設である。

EUS-FNAは原則入院で行っており、検査は水曜日に行っているため、前日の火曜日に入院していただき、指定の文書を用いて検査の目的や偶発症について説明・同意を得ている。当日は朝から禁食で、午後から検査を行っている。検査後2時間はベッド上安静で、腹痛や発熱がなければ2時間後より水分は再開。食事は夜間に腹痛や発熱がなかったこと、翌日の血液検査で貧血や炎症等認めないことを確認してから再開している。EUS-FNAのみを目的とした場合は二泊三日のクリニカルパスを利用しているが、EUS-FNA後引き続き化学療法や化学放射線治療を導入することも多い。また、症例数の増加や早期に診断をつける必要がある場合には、内視鏡室と病理部門に確認をした上で金曜日に検査を行うことも増えている。

当院で施行した658例の患者背景は男性が387例、女性が272例、年齢は31歳から90歳で中央値は70歳であった。穿刺対象としては表1のごとく、膵が425例と最も多く、次に腹腔内リンパ節の83例で、一症例で複数部位を穿刺している症例もあることか

表1 穿刺対象

膵	425
腹腔内リンパ節	83
胃	58
縦隔リンパ節	27
肝	24
腹水	16
腹腔内腫瘍	14
後腹膜軟部影	11
副腎	10
直腸	10
十二指腸	8
縦隔腫瘍	5
骨盤内腫瘍	4
食道	3
乳頭部	2
胸水	2
胆嚢壁	2
膵周囲膿瘍	1
計	705

ら合計で705病変に対し穿刺を行っている。これまでのところEUS-FNAにおける偶発症はなく、術中に穿刺部から少量の出血が見られることはあるが、内視鏡による止血処置や輸血を必要とするような出血はなく、発熱などにより予定よりも入院期間が延長した症例もない。705病変に対するEUS-FNAにおいて十分な検体が得られ、免疫染色も可能であったのは613例、得られた検体は少なかったものの診断可能であったのは66例、検体が採取できなかったまたは検体は得られたものの診断不能であったのは26例であり、705病変のうち679病変、96.3%で診断が可能であった。

当院での高い診断成績には迅速細胞診によるところも大きい。EUS-FNAで得られた検体は生理食塩水を満たしたシャーレに押し出し、病理検査室に搬送。病理部門では迅速パピコロウ染色を行い、検体が十分採取されているかどうか評価する。単に検体が十分かどうかだけでなく、症例によっては「腺癌が疑われ膵癌として矛盾しない。」とか「間葉系の腫瘍が採取されておりGISTの可能性がある。」など診断に対してのコメントももらえるため、速やかに次の治療につなげることも可能である。

EUS-FNAの結果が治療方針の決定に有用であった症例も多く、ここで症例を提示する。

症例1 (図5)

70代の女性。CTにて膵頭部腫瘍および肝内に多発結節を認め、多発肝転移を伴う膵癌と診断し、ゲムシタピン+ナブ・パクリタキセル併用療法を行う予定で入院。診断確定のためEUS-FNAを行った。病理では膵神経内分泌細胞癌と診断されたため、予定していた化学療法の内容を変更し、シスプラチン+エトポシド併用療法を行った。化学療法にて腫瘍は著明に縮小した。治療開始2年1ヶ月で永眠されたが、遠隔転移を伴う膵神経内分泌細胞癌としては適切な化学療法の選択により長期の生存が得られた。

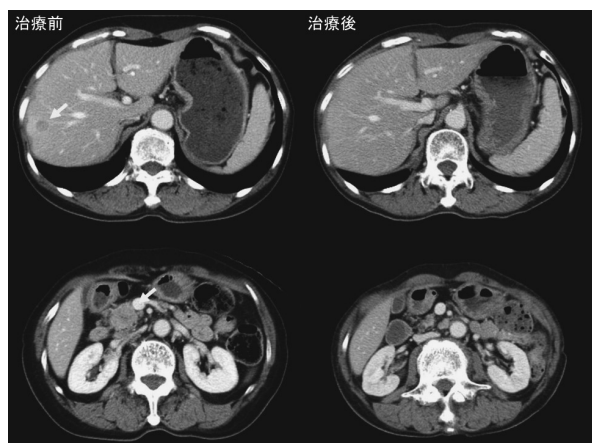


図5 症例1の化学療法前後のCT画像

症例2

50代の女性。CTにて膵頭部腫瘍および周囲リンパ節腫大を認めた。血管浸潤により外科切除不能と判断し、局所進行膵癌に対する化学療法導入目的で入院、診断確定のためEUS-FNAを行った。病理では悪性リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）と診断。血液内科紹介となりR-CHOP療法を施行。現在CRとなり外来経過観察を継続している。

症例3 (図6, 7, 8)

80代の女性。乳癌に対する手術歴あり。皮下結節とCEAの軽度上昇あり。皮下結節の生検および腹部CTを施行したところ、皮下結節は乳癌の再発と診断。腹部CTではS4に腫瘍を認め、乳癌の肝転移または肝内胆管癌が疑われた。腹部超音波検査では病変の認識が困難で、造影超音波内視鏡下に十二指腸球部からEUS-FNAを施行。病理ではCK7陽性、MUC1陽性、GATA3陰性、ER陰性、PgR陰性より乳癌の肝転移は否定され、肝内胆管癌と診断された。後日肝左葉切除が施行された。

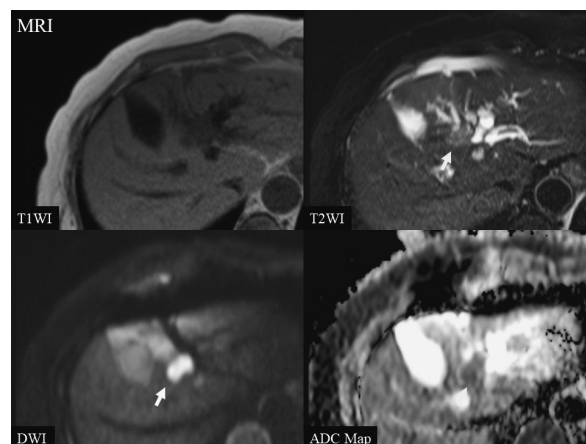


図6 症例3のMRI画像

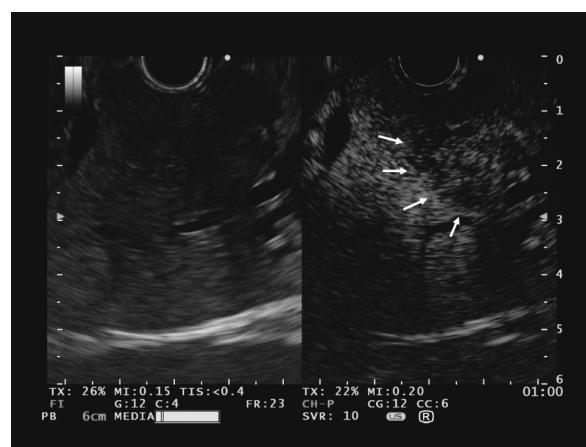


図7 症例3のEUS-FNA時の造影EUS (左が通常モード, 右が造影モード)

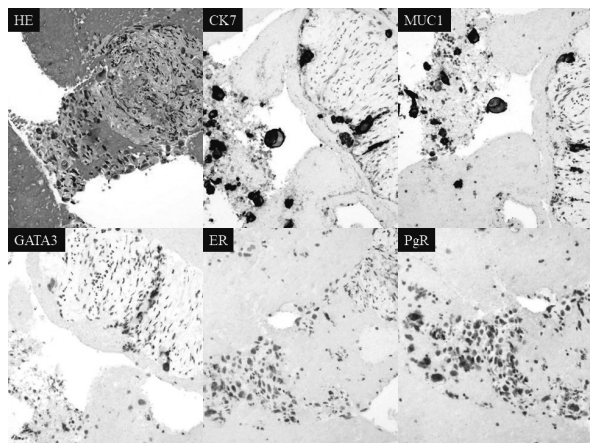


図8 症例3の病理画像

今後の展望

EUS-FNAは癌診療において良悪性の鑑別，免疫染色による原発臓器の推定や悪性度の評価から欠くことのできない検査となっている。2018年12月にはMSI-Highの固形癌に対しペムブロリズマブの投与が可能となり，EUS-FNA検体を用いた遺伝子検査も必要となってきた。これまで24例に対しEUS-FNA検体を用いてMSIの検索を行い，15例で検索可能であったが，2例は検体不足で検査ができず，7例は検査は可能であったものの参考値とのコメントがあり遺伝子検査を行うためには十分量の検体が必要と考えられた。さらに2019年6月からは遺伝子パネル検査が保険収載された。これまでEUS-FNA検体での遺伝子パネル検査は行ったことはないが，EUS-FNA検体を用いての遺伝子パネル検査の報告¹¹⁾はあり，今後は初回検査の時から，単なる良悪性の診断だけでなく，遺伝子検索のことも考えた穿刺針の選択や，穿刺回数，検体処理が必要と考えられる。

また，EUS-FNAの手技を用いた治療手技（interventional EUS）も発達している。VilmannによるEUS-FNAの報告¹⁾と同時に，GrimmらによりEUSを用いた膵仮性嚢胞のドレナージが報告されている¹²⁾。また2001年にはGiovanniniらによるEUSを用いた胆道ドレナージも報告されており¹³⁾，現在ではERCPによる経乳頭ドレナージ，PTBD（percutaneous transhepatic biliary drainage）による経皮ドレナージに続く第3のドレナージ，経消化管的ドレナージとして拡がりを見せている。当院でもこれまで56例に対し，EUS下に胆管や胆嚢，膵仮性嚢胞などのドレナージを行っている。interventional EUSは現在も新しい手技が開発されており¹⁴⁾，今後も手技の習熟とともに，さらなる発展に期待したい。

最後に

EUS-FNAについての解説および当院の現状について報告した。当院が多くの症例に対し検査を行い，高い正診率を得ているのは予防センター内視鏡室と病理部門の協力があってこそであり，急な検査にも対応していただいている両部門には感謝しています。

文献

- 1) Vilmann P, Jacobsen G. K., Henriksen F. W et al: Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 38 (2): 172-173. 1992.
- 2) 入澤篤志, 糸井隆夫, 湯沼朗生 他: 超音波内視鏡下穿刺術のためのコンバックス走査式超音波内視鏡による標準的描出法 第2版. オリンパス株式会社. 2019.
- 3) Kovacevic B., Vilmann P.: EUS tissue acquisition: From A to B. *Endosc Ultrasound.* 9 (4): 225-231. 2020.
- 4) 塩路和彦, 小林正明, 成澤林太郎 他: 当科における通常型膵管癌に対する膵液細胞診の現状. *膵臓.* 27 (3): 497. 2012.
- 5) Ikezawa K., Uehara H., Sakai A et al: Risk of peritoneal carcinomatosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 48 (8): 966-972. 2013.
- 6) Williams D. B., Sahai A. V., Aabakken L et al: Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut.* 44 (5): 720-726. 1999.
- 7) Yoshinaga S., Itoi T., Yamao K et al: Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: A prospective multicenter study. *Dig Endosc.* 32 (1): 114-126. 2020.
- 8) 藤本一真, 藤城光弘, 加藤元嗣 他: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy.* 54 (7): 2073-2102. 2012.
- 9) Iwashita T., Yasuda I., Mukai T et al: Macroscopic on-site quality evaluation of biopsy specimens to improve the diagnostic accuracy during EUS-guided FNA using a 19-gauge needle for solid lesions: a single-center prospective pilot study (MOSE study). *Gastrointest Endosc.* 81 (1): 177-185. 2015.
- 10) 菅野敦, 正宗淳, 藤島史喜 他: 手技の解説 自己免疫性膵炎の診断におけるEUS-FNAのコツ. *Gastroenterological Endoscopy.* 55 (12): 3795-3807. 2013.
- 11) 須藤研太郎, 横井左奈, 喜多絵美里 他: 【内視鏡下採取検体を用いた膵疾患バイオマーカー探索】 EUS-FNA検体を用いた膵癌治療のゲノムバイオマーカー探索. *胆と膵.* 41 (3): 279-285. 2020.
- 12) Grimm H., Binmoeller K. F., Soehendra N.: Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc.* 38 (2): 170-171. 1992.
- 13) Giovannini M., Moutardier V., Pesenti C et al: Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy.* 33 (10): 898-900. 2001.
- 14) Itoi T., Ishii K., Ikeuchi N et al: Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. *Gut.* 65 (2): 193-195. 2016.