



Title	Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: Correlations among background coloration, pink-color sign on iodine staining and clinicopathological findings [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	高橋, 正和
Description	配架番号 : 2096
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11224号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55527
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masakazu_Takahashi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 高橋 正和

審査担当者	主査	教授	平野	聡
	副査	准教授	神山	俊哉
	副査	教授	山下	啓子
	副査	教授	坂本	直哉

学 位 論 文 題 名

Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: Correlations among background coloration, pink-color sign on iodine staining and clinicopathological findings.

（早期食道腫瘍に対する狭帯域光観察を用いた内視鏡診断の検討：
ヨード染色観察との比較、およびその組織学的特徴）

近年、食道上皮内腫瘍の内視鏡診断において、腫瘍部の NBI(narrow band imaging)観察における微小血管 intraepithelial papillary capillary loops (IPCL)間の色調変化 (background coloration ; BGC) が注目されているが、その現象の診断的意義や出現機序の詳細は不明である。今回我々は、BGC 診断を用いることによってヨード染色 pink-color sign (PCS)診断を省略できる可能性があるか、また BGC の機序として腫瘍表層に残存した正常上皮の厚さの関与について前向き観察研究を行った。食道背景粘膜のヨード染色パターンについても観察し、食道粘膜全体が均一に染色される症例は uniform type (Group U)、食道粘膜に多数の微小不染帯(まだらヨード不染)を認める症例は scattered type (Group S)と分類した。加えて、研究期間終了後に医師間における内視鏡所見の BGC と PCS の診断一致性についても検討した。87 症例 103 病変について検討を行い、BGC の正診率は PCS と比べて有意差はみられなかった。また、食道背景粘膜のヨード染色パターンで分類した結果、Group U の BGC の正診率は PCS と比べて有意な差はみられなかったが、一方、Group S において BGC の正診率は PCS と比較し有意差はないものの、低い値を呈した。内視鏡専門医 3 名による診断一致性についての検討では、BGC における kappa 係数が 0.644、PCS における同係数が 0.827 と、どちらも高い値を呈した。また、BGC と残存正常上皮の厚さについての検討では、BGC(-)での残存正常上皮の厚さは BGC(+)に対して有意差をもって厚かった。BGC を用いた正診率は PCS を用いた正診率とほぼ同等であったものの、まだらヨード不染を呈する症例では IPCL 拡張の散在によって血管間色調変化が認識しづらくなると考えられた。この結果から、まだらヨード不染を呈さない症例においては、NBI 血管間色調変化はヨード染色 pink color sign に取って代われるものと考えられた。また、BGC 出現の機序には、残存非腫瘍上皮の厚さが強く関与していると考えられた。

学位論文審査の質疑・応答では、食道扁平上皮癌においては LGIN から HGIN に進行していくという背景において浸潤癌とはどの深度の浸潤かという質問に、粘膜固有層への浸潤を意味するということを回答した。Uniform type と Scattered type の違いについての質問には、アルデヒド分解酵素における ALDH2 ヘテロ欠損患者では Scattered type の背景粘膜を有すると回答した。ポルフィリンは実際に detect できるのかという質問には、光線力学療法や脳腫瘍の腫瘍範囲同定にポルフィリンの励起・蛍光発光の特性が実臨床で応用されていることを説明した。医師間診断一致率について、写真を 2~4 枚選ぶ際に 2 枚の症例と 4 枚の症例での一致率の差の有無について指摘があったが、選んだ枚数での一致率の差はないと考えられ、むしろ良好な写真を用いているため実臨床よりも良い結果が得られている可能性を説明した。また、残存非腫瘍上皮の厚さが薄かったのにもかかわらず BGC(-) となった症例の特徴についての質問では、同 3 病変中 2 病変は Scattered type であり、どちらも PCS(+)であったこと、もう 1 病変は表層に白苔様の錯角化が付着しており、同病変においては PCS も(-)であったと報告した。食道癌ハイリスクではない一般スクリーニングでのヨード染色診断と NBI 観察診断の役割についての質問に対して、通常一般スクリーニングでは患者の苦痛が強いヨード染色観察は行わない旨を回答した。また、ヨード染色ができない咽喉頭のスクリーニングでの有用性についての質問では、指摘通り NBI 観察が極めて有用であること、咽喉頭領域においても BGC の診断的意義は同様に解釈できると説明した。食道癌に対する内視鏡治療歴のある症例の治療後の部位に再発した場合のバイアスについての質問があり、今回の検討病変の中にはなかったが、もしその部位に病変が発生していれば影響はあるであろうと回答した。生検検体において上皮の全層がとれたかどうかの判断方法についての質問では、基底層側が扇状ではなく、かつ検体が帯状で基底層側が線状に採取されているものに限ったと説明した。BGC における医師間一致率 $k=0.644$ という結果解釈と、今後の実臨床で使用していく場合にはさらに高くあるべきではないかという質問については、3 人の間で 100 病変を対象とした場合においては十分高い一致率であり、Uniform type に限ればさらに高い一致率であったと考えたと回答した。Background coloration は実際に何を見ているのかという問いに対して、まだ不明なことではあるが、我々は腫瘍細胞内に蓄積しているプロトポルフィリン IX が関与していると考え、現在それを立証すべく研究を進めていると回答した。

この論文は、今後の早期食道腫瘍のスクリーニングにおける新たな診断法として高く評価され、今後の **background coloration** の本質の究明へ向けた発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。