



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11224
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55528
Type	doctoral thesis
File Information	Masakazu_Takahashi.pdf



学 位 論 文

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)

2 0 1 4 年 3 月

北 海 道 大 学

高 橋 正 和

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	3 頁
研究方法	3 頁
研究結果	7 頁
考察	1 1 頁
総括および結論	1 3 頁
謝辞	1 4 頁
引用文献	1 4 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Masakazu Takahashi, Yuichi Shimizu, Masayoshi Ono, Mio Suzuki, Saori Omori, Takeshi Yoshida, Yasuaki Mori, Manabu Nakagawa, Shouko Ono, Souichi Nakagawa, Katsuhiko Mabe, Mototsugu Kato, Kanako Hatanaka, Masahiro Asaka, Naoya Sakamoto.
Endoscopic diagnosis of early neoplasia of the esophagus with NBI: Correlations among background coloration and iodine staining findings. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013 (in press).

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 高橋正和, 清水勇一, 大野正芳, 石垣沙織, 鈴木美櫻, 山本純司, 森康明, 中川学, 小野尚子, 中川宗一, 間部克裕, 工藤俊彦, 加藤元嗣, 坂本直哉
食道上皮内腫瘍における NBI 画像とヨード染色 pink color sign の検討
第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 2013 年 5 月 10~12 日・東京
2. Masakazu Takahashi, Yuichi Shimizu, Shoko Ono, Katsuhiko Mabe, Mototsugu Kato. Naoya Sakamoto.
Endoscopic diagnosis of intraepithelial squamous neoplasia of the esophagus with narrow band imaging: Comparison of intervacular background coloration, iodine staining findings and histological findings.
DDW2013, 2013 年 5 月 18~21 日・米国フロリダ州オーランド
3. 高橋正和, 清水勇一, 吉田武史
食道上皮内腫瘍における NBI 観察時の血管間色調変化についての検討
第 67 回日本食道学会学術集会, 2013 年 6 月 13, 14 日・大阪
4. 高橋正和, 清水勇一, 大野正芳, 鈴木美櫻, 大森沙織, 吉田武史, 森康明, 中川学, 小野尚子, 中川宗一, 間部克裕, 加藤元嗣, 坂本直哉
食道上皮内腫瘍における NBI 血管間色調変化の診断能と出現機序についての検討
第 21 回日本消化器関連学会週間, 2013 年 10 月 9~12 日・東京

緒言

近年、内視鏡診断技術の発展により、食道上皮内腫瘍の発見率が向上している¹⁻⁴。食道上皮内腫瘍の発育は、腫瘍細胞が上皮内基底側 1/2 以内に留まっている場合は low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN)、腫瘍細胞が上皮内基底側 1/2 よりも表層に増殖すると high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN)、そして浸潤癌 squamous cell carcinoma (SCC) へと発育していく。食道腫瘍の治療適応として、LGIN については経過観察が推奨されているが、HGIN または SCC については、内視鏡的または外科的な治療が推奨されている⁵⁻⁸。よって、内視鏡診断による LGIN と HGIN の鑑別が極めて重要となる。

早期食道病変のスクリーニングにおいて、従来より内視鏡下ヨード染色法の有用性が報告されている¹。これは、食道扁平上皮内に含まれているグリコーゲンがヨードと化学反応を起こし、食道上皮が茶色に染まるのに対し、グリコーゲンを産生できない腫瘍部分では染色がされず不染帯として描出される現象を利用した診断法である。また、ヨード染色法において病変のヨード染色性で考えた場合、異型細胞が上皮の下層にとどまる場合は上皮内のグリコーゲンがある程度保たれており、ヨード不染帯と言っても淡く染まった黄白色調の色が残ることになるが、上皮のほぼ全層が異型細胞で置換された場合は完全な不染となり、ヨード散布直後はヨード自体の色が残っているものの、数分後には本来の病変の色調であるピンク色を呈するようになる。この現象は pink-color sign (PCS) と呼ばれている⁹。実際には、PCS は病変の異型性ではなく残存した正常上皮の厚さを反映していると考えられる。

我々が以前に行った、長径 1cm 前後の明瞭なヨード不染帯を対象とした後ろ向き検討では、PCS 陽性を HGIN もしくは浸潤癌の指標とした場合、極めて高い精度が得られた。PCS はあくまで主観的な色調の評価であることがウィークポイントであったが、この点については Ishihara ら¹⁰が、平坦ヨード不染病変の色調変化を RGB 成分について定量的に数値計算した評価を試み、PCS の有用性を客観的に証明している。ただし、ヨード染色は被験者に対して刺激性が強いこと、PCS の判定に約 3 分の検査時間の延長を要するという問題点が依然残されている。

食道上皮内病変の存在診断に関しては、2006 年にオリンパス社から発表された特殊光システム、狭帯域光観察 (Narrow Band Imaging; NBI) が有用であるという報告が最近相次いでおり、NBI 観察時に腫瘍部分が茶褐色を呈する Brownish area を指標とした診断がスクリーニングに有用であるとされている^{3,4}。この Brownish area は、拡張した微小血管である上皮乳頭内血管ループ (intraepithelial papillary capillary loops; IPCL) による色調と考えられていたが、最近、Brownish area 内では IPCL 間の粘膜も茶色に変化していること、いわゆる background coloration (BGC) に着目する

検討が報告されている。この現象の診断的意義や出現機序の詳細は不明であるが、PCSと同様、病変の異型性ではなく残存した正常上皮の厚さを反映している可能性が考えられる。

本研究では、NBI 観察時における BGC を分析することにより、食道上皮内病変における LGIN / non-atypia と SCC / HGIN の鑑別診断において、ヨード染色による PCS 診断を省略できる可能性があるかについて、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との関係について前向きに検討した。

その結果、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。また、残存非腫瘍上皮の厚さについては、BGC の有無に強く相関しており、BGC 出現の機序に最も関与していると予想された。

略語表

APC	argon plasma coagulation
BGC	background coloration
CI	confidence interval
EMR	endoscopic mucosal resection
ESD	endoscopic submucosal dissection
HGIN	high-grade intraepithelial neoplasia
IPCL	intraepithelial papillary capillary loops
LGIN	low-grade intraepithelial neoplasia
LPM	lamina propria mucosae
MM	muscularis mucosae
NBI	narrow band imaging
PCS	pink-color sign
PpIX	protoporphyrin IX
SCC	squamous cell carcinoma
SM	submucosa

研究方法

I 患者

対象患者は、表在型食道癌に対して内視鏡的切除術が施行された既往のある症例お

よび、頭頸部癌の既往症例、すなわち食道癌発癌のリスクが高い患者とした。また、他院にて食道癌が疑われ、精査加療目的に当科紹介初診となった症例も対象とした。一方、食道癌に対して放射線治療や化学療法治療が施行された症例は、食道粘膜に修飾がかかっているため除外した。その他、逆流性食道炎やカンジダ食道など、食道に著明な炎症を認める症例も除外した。研究期間は2010年9月から2012年8月の2年間とし、同期間内に当院にて上部消化管内視鏡検査を施行した上記に該当する患者のうち、NBI観察でIPCLの拡張領域を認め、ヨード染色にて同部位が不染帯を呈した症例を対象とした。

II 上部消化管内視鏡検査

本研究で使用した内視鏡スコープはオリンパス社の拡大観察機能搭載スコープであるGIF-Q240ZまたはGIF-H260Zを使用、内視鏡システムおよび光源機器については、オリンパス社のNBI搭載システムであるCV-260SLとCLV-260SLを使用し、検査施行医は2名の食道領域を専門とする内視鏡専門医に限定した。食道のNBI観察で領域を持ったBrownish areaが確認された時点でNBI拡大観察を行い、IPCLの拡張の有無とBGCの有無を評価した。ここで、IPCLの拡張を伴わない病変に関しては本研究から除外した。Brownish area内のIPCL間に茶褐色変化が見られた場合はBGC陽性と判断し、同IPCL間に茶褐色変化が見られない場合はBGC陰性と判断した(Figure 1)。NBI観察に続いて、1.5%ヨード液を食道に散布し、色素内視鏡観察を行った。NBI観察でBrownish areaとして認識され、ヨード染色で淡黄色の不染帯となった病変に対して、ヨード散布3分後に観察を行い、不染帯がピンク色に変化した場合はPSC陽性と判断し、3分経っても不染帯が淡黄色のままであった場合はPCS陰性と判断した。また、食道背景粘膜のヨード染色パターンについても観察した。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(Figure 2)^{11, 12}。これまでの報告によるとHGINを含む上皮内癌は、少なくとも長径5mm以上のヨード不染帯として描出されるとされていることから¹³、本研究においても長径5mm以上の病変を対象とした。対象となる病変は全例で生検を施行し、病理診断結果がHGINまたはSCCであった病変に対しては内視鏡的切除またはアルゴンプラズマ凝固(APC)の治療を行った。明らかな隆起や陥凹を伴うような浸潤癌を疑う病変は本研究から除外した。

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。本研究の対象病変すべてをランダムに並べ替え、BGCの有無を評価するNBI画像の写真を各病変2~4枚選択した。内視鏡専門医3名(内視鏡経験年数: 25年, 18年, 8年)が、各病変をBGC陽性またはBGC陰性の2択で評価した。PCSについても同様の方法で、BGCとは別にランダムに並び替え、各病変2~4枚の写真を用い、

PCS 陽性または PCS 陰性の 2 択で評価した。

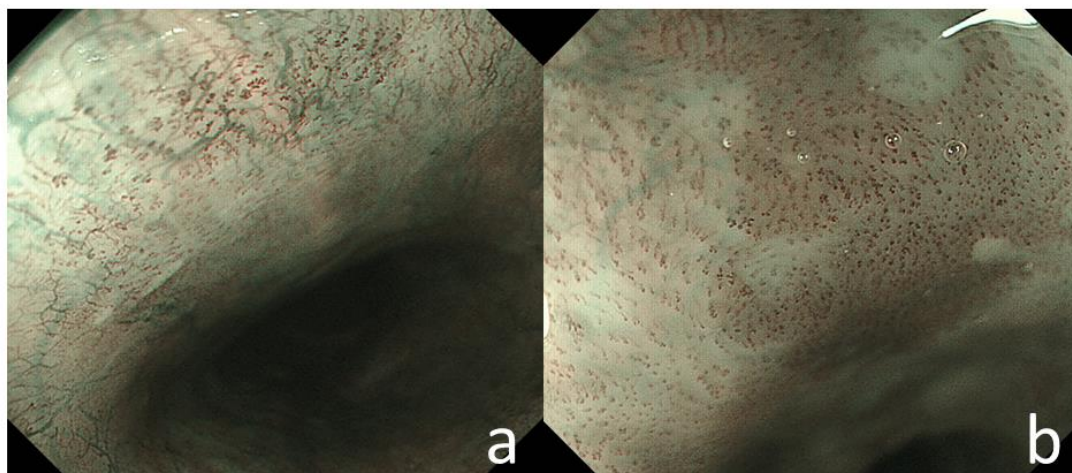


Figure 1

NBI 拡大の内視鏡画像

- a. 拡張した IPCL 間の粘膜は色調変化を認めない。この病変は BGC 陰性と診断された。
- b. 拡張した IPCL 間の粘膜は茶色変化を認める。この病変は BGC 陽性と判断された。

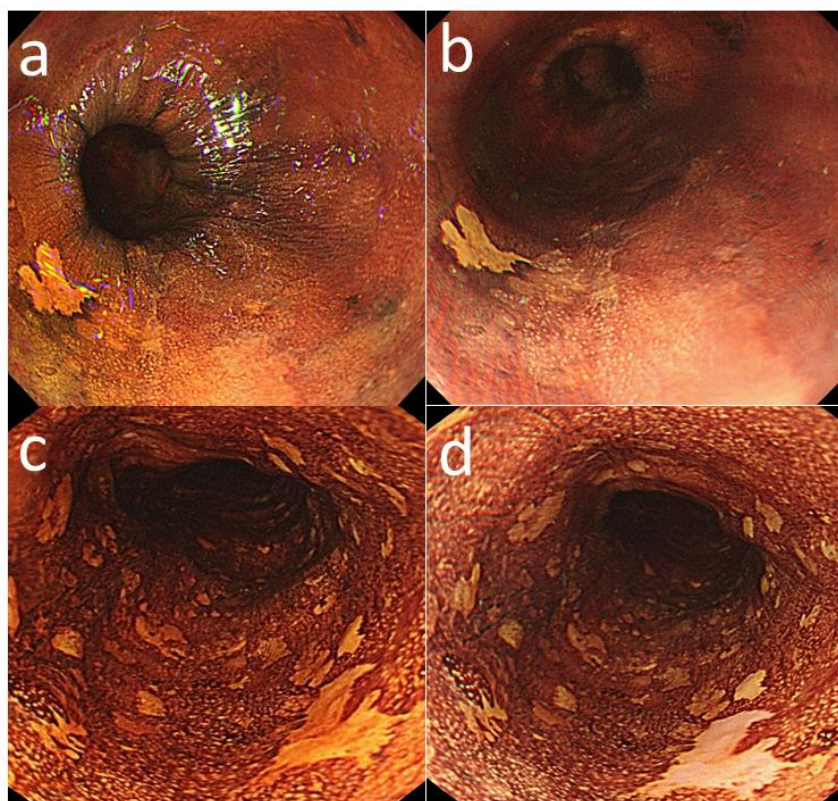


Figure 2

ヨード染色内視鏡画像

- a. 全体が均一にヨード染色される背景粘膜(uniform type)に、平坦なヨード不染を呈する病変を認める。
- b. a の病変はヨード染色の 3 分後にも変わらず淡黄色を呈している。この病変は PCS 陰性と診断された。
- c. 粘膜全体に微小な不染帯が散在している(scattered type)。
- d. c に認める不染帯のうちの一つは、ヨード染色 3 分後にはピンク色に変色したが、その他の微小な不染帯はヨード染色の 3 分後にも黄白色のままであった。このピンク色を呈した病変は、PCS 陽性と診断された。

III 組織学的評価

生検検体は全て、進展させた状態で濾紙に張り付けてホルマリン固定し、できる限り垂直に包埋し薄切を作成し、hematoxylin-eosin 染色を行った。内視鏡切除検体については全て 2mm 間隔で切り出し、hematoxylin-eosin 染色を行った。すべての検体は患者背景を伏せた状態で 2 名の病理医によって診断された。本研究における腫瘍表層に残存した非腫瘍上皮の厚さについては、病変内の平均的と思われる厚さの部位を 3 か所計測し、その平均を用いた。また、内視鏡切除検体、および生検検体で粘膜上皮全層が採取されている検体については、腫瘍細胞層の厚さと粘膜上皮全層の厚さを同部位で 3 か所測定し、それぞれの平均を求めた (Figure 3, 4)。

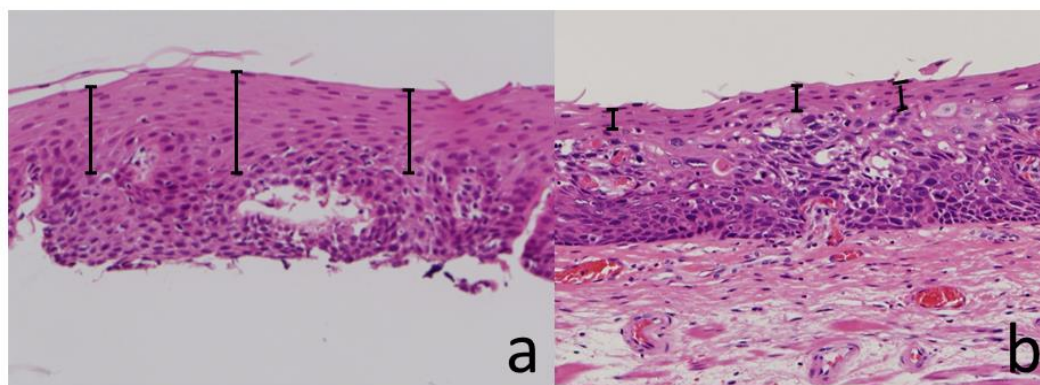


Figure 3

- a. 食道生検検体の病理組織像
腫瘍性病変の粘膜全層に対して、残存非腫瘍細胞層が表層の 1/2 以上を占めている。
- b. 食道内視鏡切除検体の病理組織像
腫瘍性病変の粘膜表層には、菲薄化した残存非腫瘍細胞層を認める。

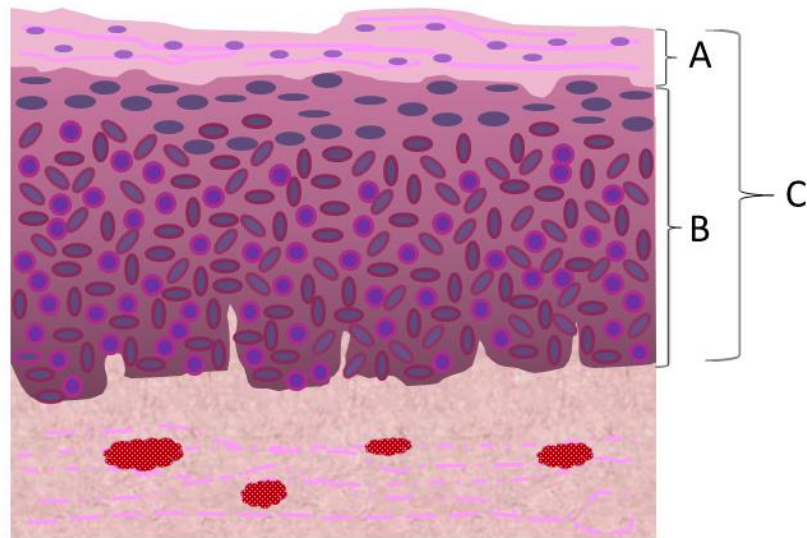


Figure 4

組織学的評価のシェーマ

「A」が「腫瘍表層に残存した非腫瘍上皮の厚さ」を示している。

「B/C」が「上皮全体に占める腫瘍細胞層の厚さの割合」を示している。

IV 統計学的解析

度数分布の違いについてはFisherの正確確率検定を用い、定量的データは t 検定を用いて解析した。統計学的有意差については、 p 値が0.05未満の時に有意差ありと評価した。また、医師間の診断一致性についてはkappa係数を用い、Landis and Koch¹⁴の基準に従って評価した。すべての統計学的解析は、JMP pro 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。

結果

研究期間内に、当院で前述の内視鏡専門医2名にて上部消化管内視鏡検査が施行され、NBI観察とヨード染色観察が行われた症例は285例であった。そのうち87症例に、NBI観察におけるIPCLの拡張を認め、同部位でヨード不染を呈する103病変が指摘された。103病変のうち、内視鏡的切除術が施行された病変が42病変、生検のみが施行された病変が61病変であった。87名中、男性75名、女性12名、平均年齢は68.7歳であった。また、組織学的診断の結果は、48病変がSCC/HGIN、55病変がLGIN /

non-atypia であった (Table 1, Figure 5)。

Gender (n)	Male / Female	75 / 12
Age (y. o)	Mean	69.0 (49-92)
Lesion location	Upper / Middle / Lower	10 / 56 / 37
Lesion size (mm)	Mean	13.0 (5-40)
Histological diagnosis	Non-atypia / LGIN	29 / 26
	HGIN / LPM	18 / 25
	MM, SM1	5
Specimen	Biopsy / EMR, ESD	61 / 42
Background mucosa	Uniform / Scattered	65 / 38

Table 1

対象症例・対象病変

LGIN, low-grade intraepithelial neoplasia; *HGIN*, high-grade intraepithelial neoplasia; *LPM*, lamina propria mucosae; *MM*, muscularis mucosae; *SM*, submucosa; *EMR*, endoscopic mucosal resection; *ESD*, endoscopic submucosal dissection

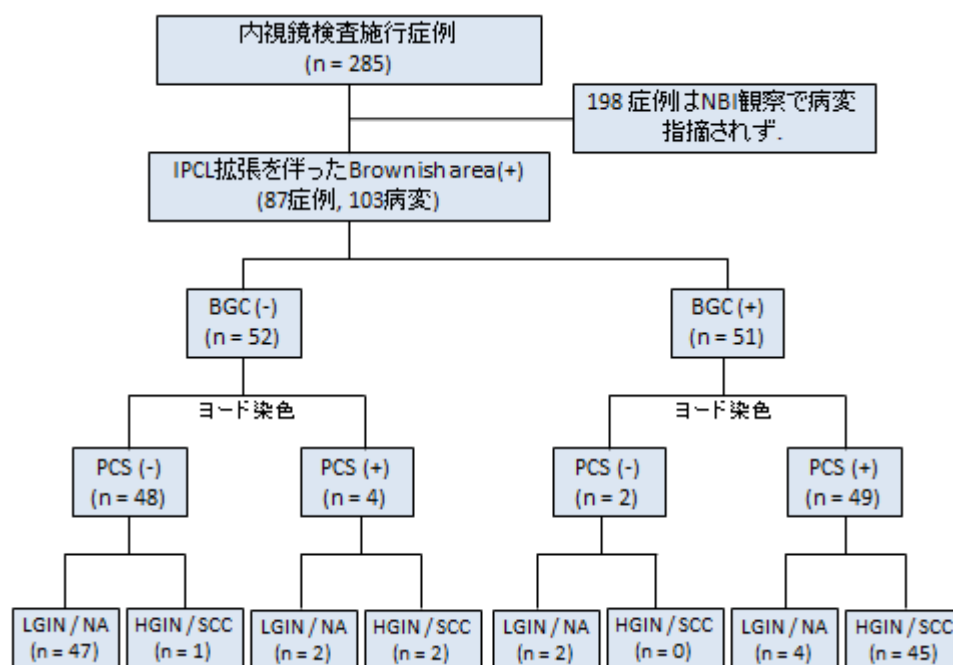


Figure 5

対象症例のフローチャート

LGIN, low-grade intraepithelial neoplasia; *HGIN*, high-grade intraepithelial neoplasia; *LPM*, lamina propria mucosae; *MM*, muscularis mucosae; *SM*, submucosa; *EMR*, endoscopic mucosal resection; *ESD*, endoscopic submucosal dissection

BGC 陽性を SCC / HGIN の指標とした場合の LGIN / non-atypia との鑑別診断能は、感度 93.8% (95% confidence interval (IC) : 90.4%-97.1%)、特異度 88.2% (95% CI : 85.1%-93.1%)、正診率 91.3% (95% CI : 88.6%-93.9%) であった。一方、PCS 陽性を SCC / HGIN の指標とした場合の LGIN / non-atypia との鑑別診断能は、感度 97.9% (95% IC : 95.9%-100%)、特異度 88.2% (95% CI : 85.1%-93.1%)、正診率 93.2% (95% CI : 90.8%-95.6%) であった。BGC および PCS の正診率に有意な差はみられなかった ($P = 0.79$) (Table 2)。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は、uniform type (Group U) が 54 例 65 病変、scattered type (Group S) が 33 例 38 病変であった。両群における BGC と PCS の診断能は、Group U の BGC では感度 96.3%、特異度 92.1%、正診率 93.8%、PCS では感度 96.3%、特異度 89.5%、正診率 92.3% であり、BGC と PCS の正診率に有意な差はみられなかった ($P = 1.0$)。一方、Group S において、BGC では感度 90.5%、特異度 82.4%、正診率 86.8%、PCS では感度 100%、特異度 88.2%、正診率 94.7% であり、BGC の正診率は PCS の正診率に比べて有意差はないものの、低い値となった ($P = 0.27$) (Table 3)。また、内視鏡専門医 3 名による診断一致性についての検討は、BGC における kappa 係数が 0.644 (± 0.042)、PCS における kappa 係数が 0.827 (± 0.031) と、どちらも高い値であったが、BGC に比べて PCS でより高い値となった。

IVB	SCC or HGIN	LGIN or non-atypia	
(+)	45 (93.7%)	6 (10.9%)	51
(-)	3 (6.3%)	49 (89.1%)	52
	48	55	103

Accuracy rate = 91.3%

PCS	SCC or HGIN	LGIN or non-atypia	
(+)	47 (97.9%)	6 (10.9%)	53
(-)	1 (2.1%)	49 (89.1%)	50
	48	55	103

Accuracy rate = 93.2%

N. S. ($P = 0.79$)

Table 2

BGC と PCS の診断能

BGC, background coloration; *PCS*, pink-color sign; *SCC*, squamous cell carcinoma; *HGIN*, high-grade intraepithelial neoplasia; *LGIN*, low-grade intraepithelial neoplasia

Uniform type

IVB	SCC or HGIN	LGIN or non-atypia	
(+)	26 (96.3%)	3 (7.9%)	29
(-)	1 (3.7%)	35 (92.1%)	36
	27	38	65

Accuracy rate = 93.8%

PCS	SCC or HGIN	LGIN or non-atypia	
(+)	26 (96.3%)	4 (10.5%)	30
(-)	1 (3.7%)	34 (89.5%)	35
	27	38	65

Accuracy rate = 92.3%

N. S. (P = 1.0)

Scattered type

IVB	SCC or HGIN	LGIN or non-atypia	
(+)	19 (90.5%)	3 (17.6%)	22
(-)	2 (9.5%)	14 (82.4%)	16
	21	17	38

Accuracy rate = 86.8%

PCS	SCC or HGIN	LGIN or non-atypia	
(+)	21 (100%)	2 (11.8%)	23
(-)	0 (0%)	15 (88.2%)	15
	21	17	38

Accuracy rate = 94.7%

N. S. (P = 0.27)

Table 3

背景粘膜別の BGC と PCS の診断能

BGC, background coloration; *PCS*, pink-color sign; *SCC*, squamous cell carcinoma; *HGIN*, high-grade intraepithelial neoplasia; *LGIN*, low-grade intraepithelial neoplasia

次に BGC と残存非腫瘍上皮の厚さについての組織学的検討結果を示す。BGC-negative であった 51 病変における残存非腫瘍上皮の厚さの平均は $118.2 \pm 60.9 \mu\text{m}$ で、BGC-positive であった 52 病変における残存非腫瘍上皮の厚さの平均は $14.3 \pm 18.0 \mu\text{m}$ であり、両者の間に有意差を認めた ($P < 0.01$) (Figure 6)。組織学的診断が SCC / HGIN で BGC-negative であった病変が 3 病変あった。そのうち 2 病変はまだらヨード不染を呈する scattered type の症例であり、どちらもヨード染色観察では PCS-positive の判定であった。他の 1 病変については病変の表層に白苔様の錯角化を伴っており、ヨード染色観察において PCS-negative の判定であった。また、粘膜上皮全層を測定可能であった BGC-negative 18 病変と BGC-positive 43 病変について、粘膜上皮全体の厚さに対する腫瘍部分の厚さの割合を求めた。BGC-negative における腫瘍厚の割合は 0.493 ± 0.190 で、BGC-positive であった病変における腫瘍厚の割合は 0.900 ± 0.118 であり、両群間に有意差を認めた ($P < 0.01$) (Figure 6)。

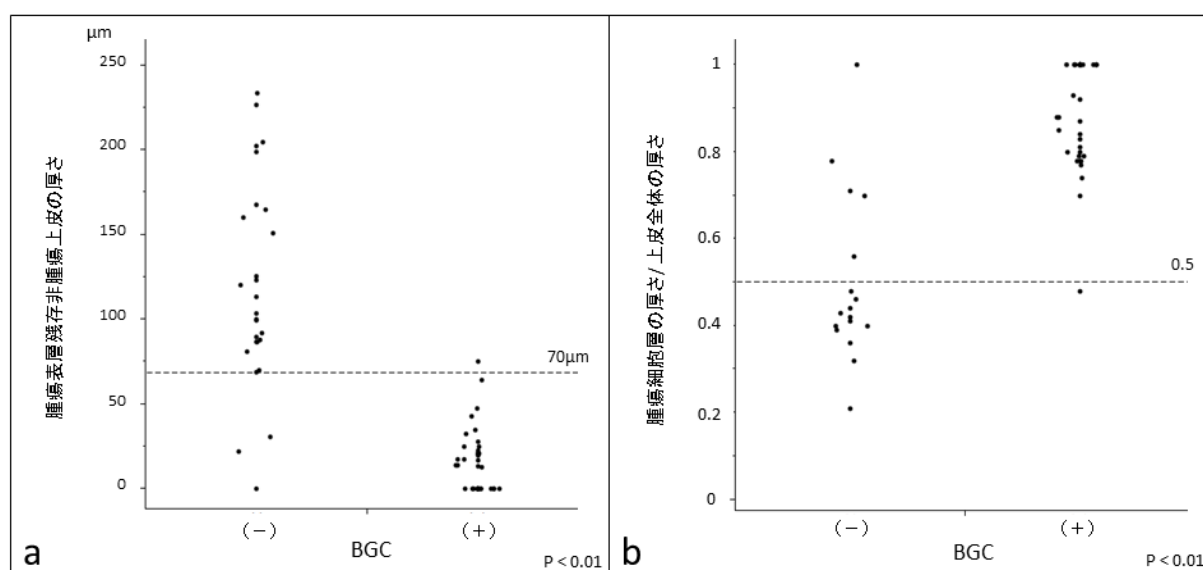


Figure 6

a. BGC の有無と腫瘍表層残存非腫瘍上皮の厚さの関係

BGC 陽性群では、BGC 陰性群に比べて有意に残存非腫瘍上皮が薄かった ($P < 0.01$)。

b. BGC の有無と上皮全層に対する腫瘍細胞層の厚さの割合の関係

BGC 陽性群は、BGC 陰性群に比べて有意差をもって腫瘍細胞層の割合が高かった ($P < 0.01$)。

考察

早期の食道上皮内腫瘍を発見するには、NBI による画像強調内視鏡観察時の IPCL 拡張所見が重要である。Inoue ら¹⁵が提唱した IPCL パターン分類では、その形態変化のパターンが深達度予測に有用であると多数報告されているが、IPCL 周囲の色調変化についての報告は極めて少ない。

WHO 分類では、食道上皮内腫瘍の形態学的特徴には、構造異常と細胞異常が含まれており、異形上皮に HGIN においては、腫瘍細胞が上皮の 1/2 以上まで増殖していると HGIN と診断される⁵。PCS の機序としては、HGIN や SCC ではグリコーゲン含有細胞の数が少ないためにヨード染色性が低く、ヨードが洗い流された後では腫瘍そのものの赤色を呈するが、一方、LGIN の場合にはグリコーゲン含有細胞が比較的多く残存しているため、ヨード淡染となることから淡黄色を呈する⁹。本研究では、BGC の出現機序にも残存非腫瘍上皮の厚さが関与しており、さらには、その非腫瘍上皮の厚さが WHO で分類されている HGIN と LGIN との差に相関する可能性を考えた。BGC については、Kanzaki ら¹⁶の後ろ向きの研究では、BGC と同義と考えられる“brownish epithelium”について、腫瘍表層のケラチン層の菲薄化が関与していると報告しており、本研究はその報告と一致した結果となった。しかし、なぜ色調変化が起こるかについてはいまだ不明である。

NBI の狭帯域フィルターは、415nm と 540nm を中心に 30nm の幅を持たせた光に絞っている。これは NBI 拡大観察で微細血管や表面構造をより明瞭に描出するためであり、415nm の光はヘモグロビンの吸収波長に合わせたものである¹⁷。血管外に存在する赤血球に含まれたヘモグロビンが BGC の機序に関与しているかもしれないが、本研究では多くの検体において、血管外赤血球は病理所見上ほとんど確認されなかった。また、青色の光は緑色の光と比べると光の到達深度は浅いことから、青色の光が届くところまで腫瘍細胞が増殖した場合に BGC が陽性となる可能性を考えた。

我々は BGC の機序について、NBI の波長特性と腫瘍細胞内に蓄積される ProtoporphyrinIX (PpIX)に着目している。PpIX は腫瘍細胞に特異的に蓄積し、青色励起光により赤色の自家蛍光を呈する光感受性を有しており、その性質を利用した光線力学療法は、従来より表在型食道癌の治療にも用いられている^{18, 19}。PpIX は 5 アミノレブリン酸によりミトコンドリア内で生合成されるヘムの前駆体であり、フェロキラーターゼによりヘムへと代謝される。PpIX がフェロキラーターゼによって代謝されると、PpIX の内部に鉄イオンが配位してその蛍光を失う。正常細胞では速やかに PpIX からヘムへと代謝されるため蛍光を発さないが、癌細胞では PpIX からヘムへの代謝に必要なフェロキラーターゼが阻害されているために PpIX が細胞内に蓄積し、蛍光を発すると考えられている²⁰。PpIX の吸光スペクトルは 410nm に大きい吸収ピークがあり²¹、NBI の青色成分の光である 415nm の波長に近似している。これらのことから、NBI の青色光が届くところまで腫瘍が増殖したときに、BGC が陽性となるという仮説が立てら

れる。しかしこれを証明するには、さらなる基礎的な研究が必要である。

本研究では、BGC を用いた SCC/HGIN の正診率は、対象症例全体においては PCS を用いた正診率と同等であった。しかしながら、食道背景粘膜が scattered type の症例においては、PCS の正診率と比較して有意差はないものの BGC の正診率は低い値となった。この主たる要因として、BGC 診断の感度の低さが挙げられる。これは、多発する微小なヨード不染帯に一致して、NBI 観察時の IPCL 拡張所見が散在しているために、粘膜色調変化が認識しづらくなることが原因の一つであると考えられる。またこれは、内視鏡医間の診断一致性の検討で、PCS と比べて BGC の一致性が低い値であったことの原因になった可能性がある。Scattered type の正診率に有意差が得られなかった原因の一つとして、誤診症例の少なさが挙げられ、より多くの病変数で検討していれば有意差が得られたかもしれない。我々は以前に、scattered type の患者では食道腫瘍内視鏡治療後に異時性多発病変が出現する頻度が高いことを報告している¹¹。また、Muto らは、“multiple Lugol-voiding lesions”という言葉で、scattered type の患者は食道腫瘍の高危険群であると報告している²²。我々は、ヨード染色で scattered type と診断された患者においては、その後のスクリーニング検査でヨード染色と PCS を用いた診断を行うことを推奨する。しかしながら、本研究の対象においては scattered type の症例は 36.9%であったことから、60%以上を占める uniform type と診断された患者においては、検査時間の延長と被験者に不快感をもたらすヨード染色は省略し、NBI 観察時の BGC を用いた診断でスクリーニングすることが可能であると考えられる。ただし、食道腫瘍のスクリーニングを行うにあたり、uniform type かどうかを診断するために初回の内視鏡検査においてはヨード染色が必須である。

NBI 観察での IPCL の不正拡張所見は、早期食道腫瘍の存在診断や、浸潤癌の深達度診断には有用であるが、IPCL パターンのみで HGIN と LGIN を鑑別するのは困難である。しかしながら、BGC は単純な色調変化の評価であり、専門医でなくても診断が比較的容易と考える。

総括および結論

今回の検討により

- ・NBI 観察時 BGC による SCC および HGIN の診断は、ヨード染色 PCS による診断と同等の精度であったこと、
- ・背景食道粘膜がまだらヨード不染を呈する症例においては、BGC の正診率が PCS の正診率と比べて劣る傾向にあったこと、
- ・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いうことがわかった。

本研究は単施設での研究であり症例数に制限はあったものの、我々の検討結果は、食道腫瘍のスクリーニングにおいて多くの症例でヨード染色による観察が省略できる可能性を示唆した。また、BGC の出現に残存非腫瘍上皮の厚さが関与していることが示された一方で、実際になぜ色調変化が起こるかについてはいまだ不明であり、その一つの可能性として我々は腫瘍細胞内に特異的に蓄積される PpIX に注目している。これに関して、今後さらなる基礎的な研究を進めていく予定である。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて下さるとともに終始、ご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院医学研究科がん予防内科学講座 浅香正博教授、大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 坂本直哉教授に深く感謝申し上げます。また、懇切に本研究についての直接の御指導を賜りました、北海道大学病院光学医療診療部 加藤元嗣診療教授、消化器内科学分野 清水勇一准教授に心より感謝申し上げます。本研究の遂行にあたり終始御助言御指導を賜りました北海道大学病院病理部 松野吉宏教授、畑中佳奈子助教に深甚なる謝意を表します。数々の御協力御助言を頂きました北海道大学病院光学医療診療部 間部克裕助教、小野尚子助教、北海道大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 吉田武史助教に深謝申し上げます。

引用文献

- 1 Shimizu, Y. *et al.* Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers. *Gastrointest Endosc* 53, 1-5 (2001).
- 2 Hashimoto, C. L. *et al.* Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 100, 275-282 (2005).
- 3 Takenaka, R. *et al.* Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol* 104, 2942-2948 (2009).
- 4 Muto, M. *et al.* Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28, 1566-1572 (2010).
- 5 Gabbert, HE. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oesophagus. In: Hamilton

- SR, Aaltonen LH. eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World health organization classification of tumours. 11-19 (2000).
- 6 Schlemper, R. J. *et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47, 251-255 (2000).
 - 7 Dixon, M. F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 51, 130-131 (2002).
 - 8 Shimizu, Y. *et al.* Histologic results of EMR for esophageal lesions diagnosed as high-grade intraepithelial squamous neoplasia by endoscopic biopsy. *Gastrointest Endosc* 63, 16-21 (2006).
 - 9 Shimizu, Y. *et al.* Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol* 23, 546-550 (2008).
 - 10 Ishihara, R. *et al.* Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc* 69, 213-218 (2009).
 - 11 Shimizu, Y. *et al.* Metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus arising after endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 54, 190-194 (2001).
 - 12 Shimizu, Y. *et al.* Head and neck cancer arising after endoscopic mucosal resection for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 35, 322-326 (2003).
 - 13 Yokoyama, A. *et al.* Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 76, 928-934 (1995).
 - 14 Landis, J. R. & Koch, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159-174 (1977).
 - 15 Yoshida, T. *et al.* Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 59, 288-295 (2004).
 - 16 Kanzaki, H. *et al.* Histological features responsible for brownish epithelium in squamous neoplasia of the esophagus by narrow band imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 28, 274-278 (2013).
 - 17 Gono, K. *et al.* Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 9, 568-577 (2004).
 - 18 Sibille, A., Lambert, R., Souquet, J. C., Sabben, G. & Descos, F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology*

- 108, 337-344 (1995)
- 19 Tanaka, T. *et al.* Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 73, 1-6 (2011).
- 20 el-Sharabasy, M. M., el-Waseef, A. M., Hafez, M. M. & Salim, S. A. Porphyrin metabolism in some malignant diseases. *Br J Cancer* 65, 409-412 (1992).
- 21 Gerscher, S. *et al.* A quantitative assessment of protoporphyrin IX metabolism and phototoxicity in human skin following dose-controlled delivery of the prodrugs 5-aminolaevulinic acid and 5-aminolaevulinic acid-n-pentylester. *Br J Dermatol* 144, 983-990 (2001).
- 22 Muto, M. *et al.* Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 56, 517-521 (2002).