



Title	超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引生検法（EUS-FNA）における 22G 穿刺針のスタイレットの有無による組織採取の差異に関する多施設共同前向き無作為化比較研究
Author(s)	阿部, 容子
Description	配架番号 : 2130
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11648号
Issue Date	2015-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11648
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60964
Type	doctoral thesis
File Information	Yoko_Abe.pdf



学位論文

超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引生検法（EUS-FNA）
における 22G 穿刺針のスタイレットの有無による
組織採取の差異に関する
多施設共同前向き無作為化比較研究

(A prospective randomized comparative study of
endoscopic ultrasound-guided fine-needle
aspiration between with and without the needle
stylet using with the 22 gauge fine-needle
aspiration needle)

2015 年 3 月

北海道大学

阿部 容子

目

次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・	1
緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2
略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5
研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6
研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	16
考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	21
総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	23
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	24
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	25

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投稿予定である。

1. Yoko Abe, Hiroshi Kawakami, Koji Oba, Tsuyoshi Hayashi, Ichiro Yasuda, Tsuyoshi Mukai, Hiroyuki Isayama, Hirotoshi Ishiwatari, Shinpei Doi, Masanori Nakashima, Natsuyo Yamamoto, Masaki Kuwatani, Tomoko Mitsuhashi, Tadashi Hasegawa, Yoshinobu Hirose, Tetsuya Yamada, Mariko Tanaka, Naoya Sakamoto, for the Japan EUS-FNA stylet Study Group
The effect of a stylet on histological specimen in endoscopic ultrasound-guided fine needle tissue acquisition using 22-gauge needles: A multicenter prospective randomized controlled trial
Gastrointestinal Endoscopy (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表予定である。

1. 阿部 容子、河上 洋、大庭 幸治、林 毅、安田一朗、向井 強、伊佐山 浩通
第 89 回日本消化器内視鏡学会総会、 2015 年 5 月 29 日～31 日、名古屋
(予定)

緒言

超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography; EUS) は、体内の至近距離から病変を観察できるため、病変の描出率が高く、画像の解像度も高い。EUS の延長線上に位置する超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA; EUS-guided fine needle aspiration) では、観察し得る病変の病理組織学的診断が可能となる¹。

EUS-FNA は患者に専用スコープを挿入し、対象病変を描出した後、専用の針を挿入し、対象病変を穿刺する。この専用針は内筒 (スタイレット) と外筒からなり、対象病変を穿刺後、内筒を抜去し、外筒の端にシリンジを装着させ、吸引圧を加える。吸引圧を加えた状態で、針を前後にストロークさせ、ある程度のストロークを終了後、吸引圧を解除し、針を抜去する。外筒内に吸引された検体をスタイレットもしくは生理食塩水、空気で押し出し、病理検体として提出するものである。

1990 年代前半より EUS-FNA による穿刺技術が登場し、消化管腫瘍性病変を始め、後腹膜や縦隔病変など、これまで組織採取が困難であった標的病変を経消化管的に穿刺し、病理診断が可能となってきた。EUS-FNA の正診率は高く、膵病変に対する EUS-FNA については、正診率 85~95%、感度 64~92% とその有用性が報告されており²⁻⁸、安全かつ有用な検査法と考えられる。近年、膵癌をはじめとした膵腫瘍性病変の治療前の病理組織学的診断に EUS-FNA が大きく貢献し、その適応を拡げている⁹。これ以前には腹部超音波検査 (Ultrasonography; US)、Computed tomography (CT) 検査、Magnetic resonance imaging (MRI) 検査などの非侵襲的な画像検査を施行した後に、組織診断が必要な場合には次のステップとして、US 下や CT ガイド下生検あるいは外科的に開腹下生検を行っていた、組織診断困難例が、EUS-FNA の登場や発展に伴い、日常的に組織診断が可能となってきた。腫瘍性病変の診断のみならず、リンパ節穿刺などにより腫瘍の病期診断も可能となった。

EUS-FNA は現在、19, 22, 25 Gauge (G) の三種類の径の専用穿刺針が市販化されており、細胞・組織検体採取の検討が使用する針の太さの違い¹⁰⁻¹³、ストローク回数の違い⁹⁻¹⁰や、吸引圧の違い¹¹⁻¹²などによって検討、報告されている。この穿刺針は、細径であれば操作性は高いが、一方では採取される検体量は少ない。19G の太径の穿刺針では検体量は多いが、特に内視鏡の動きが制限される経十二指腸穿刺においては穿刺が困難であり、その操作性に問題が残る¹³。

そのため一般的に 19G 針による穿刺では組織学的評価が可能と考えられているが、22G や 25G の針では検体採取が 19G より技術的に簡便であるのに対し、検体量が少なく、細胞診検体採取用と捉えられている。

しかし、EUS-FNA において臨床上最も大きな役割を果たすのは、切除不能例に

おける組織型の特定である。これにより腫瘍の組織型に合わせて治療薬や治療レジメンを決定することになるためである。切除例であれば切除により確定診断が可能となるが、切除不能例に対する EUS-FNA は治療前に低侵襲で検体が採取可能であり、画像診断から早期に治療へと移行できる重要な役割を担うと考える。例えば膵腫瘍であれば、細胞診のみで悪性診断が可能なのこともあるが、神経内分泌腫瘍と腺癌では治療薬が異なり、この診断に際しては免疫染色による追加検討が必要になる。この点において細胞診では良悪性の検討は可能であるが、一つの細胞から概ね摺りあわせて 2 枚のスライドグラスしかできないのに対し、組織診では薄切、多彩な染色を行うことによって組織の性状を構造的な検討から免疫学的な検討など、より詳細に検討することができる。

今回、我々は通常は細胞診検体採取に使用される 22G 穿刺針において組織診検体の採取について検討を行った。

前述のごとく EUS-FNA の穿刺針毎に様々な検討がされているが、今回我々が検討したのはスタイレットと呼ばれる内筒の有無による組織学的評価可能病変の有無である。スタイレットはこれまで穿刺経路に存在する消化管粘膜などの介在組織の混入を避けるために穿刺時に先端を数ミリ外筒内に収めた状態で装着され、標的病変に穿刺された後に一度内部に混入した組織を押し出し、標的病変内で抜去、その後に針に吸引圧をかけ、標的病変のみを採取することが可能になると考えられてきた。ただ、多くの症例で穿刺は 1 回で終了することはなく、十分な検体を採取するために複数回の穿刺が行われる。その際にスタイレットを穿刺毎に内部に納め、また抜去すると二回目以降（つまり一度内部に病変組織が通過した外筒内に内筒であるスタイレットを納めることになる）、スタイレットを外筒から抜去する際に血液や体液の不要な拡散や、長いスタイレットを操作することによる検査時間の延長が考えられる。これまでこのスタイレットの有無による検体採取を検討した報告は PubMed にて検索し、論文ベースで 5 報¹⁸⁻²²あるが、いずれも細胞診のみでの検討であり、組織診の検討はされていない。EUS-FNA 検査の目的は診断可能な検体の採取であることから、今回我々はスタイレットの有無によって組織学的評価可能な検体の有無に与える影響を検討した。

全国 high-volume center 5 施設が参加して、多施設共同前向き無作為化比較研究により、スタイレットの有無によって組織学的検討が可能な検体採取に与える影響についての検討を行った。同一病変に対し、それぞれ、スタイレットを使用して穿刺を 2 回 [Stylet(+); S+]、スタイレットを使用しないで穿刺を 2 回 [Stylet(-); S-] 行い、ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin and eosin; HE) 染色で組織学的評価可能な検体の有無、検体の質、採取検体における良悪性診断率を検討した。主要評価項目である組織診断可能な検体の採取に

関して S- は S+ と比較し、非劣性が証明された。

本研究では 22G 針を用いた EUS-FNA においてスタイレットは組織標本採取において影響を与えないということが明らかとなった。

略語集

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。

ASA	American Society of Anesthesiologists class
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
CT	Computed tomography
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
EUS	Endoscopic ultrasonography
EUS-FNA	Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration
HE	Hematoxylin and eosin staining
MRI	Magnetic resonance imaging
PS	Performance status
UMIN	University Hospital Medical Information Network
US	Ultrasonography

研究方法

試験デザイン

多施設共同前向き無作為化交差対照試験

対象患者

2012 年 4 月から 2013 年 1 月の期間において、各種画像診断により、経消化管的に超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診による病理組織学的診断が可能および必要とされる充実性腫瘍性病変を有する患者。連続 110 病変を対象とした。

試験参加施設は全国 high-volume center 5 施設であり、参加条件としては、EUS-FNA 年間施行例数 100 例以上で、EUS-FNA に習熟した専門医（年間施行数 50 例以上または総施行数 100 例以上）が常勤しており、当試験の参加に同意が得られた施設とした。

登録症例の除外基準は、20 歳未満、performance status (PS) 4、原疾患以外の他臓器に重篤な合併症を有する症例（American Society of Anesthesiologists class (ASA 分類) IIIもしくはIV）、妊娠しているまたは妊娠が疑われる症例、胃切除術後などにより標的臓器に対して内視鏡的アプローチが困難である症例、他の生検法などによって確定診断されている症例、EUS による腫瘍の描出が不能である症例、明らかな通過障害（咽頭、消化管）があり内視鏡の通過が困難である症例、血小板数低下（50,000/mm³ 未満）を有する症例、PT-INR 1.5 以上である症例、その他、事前の試験参加の説明に同意が得られない症例など試験担当医師が対象として不適当と判断した場合とした。

-
- | | |
|---|---|
| 0 | まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業。 |
| 2 | 歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。 |
-

表 1 Performance status

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) より

- | | |
|-----|---|
| 1 度 | 手術対象となる疾患以外に、全身的に疾患がない。手術対象の疾患は局所的で、全身障害を起こさない。 |
| 2 度 | 軽度ないし中等度の全身疾患を有する。 |
| 3 度 | 重篤の全身疾患を有する。 |
| 4 度 | 重篤な全身疾患を有して、生命の危険な状態。 |
| 5 度 | 瀕死の状況であり、手術しても助かる可能性は少ない。 |
-

表 2 American Society of Anesthesiologists class

アメリカ麻酔学会 American Society of Anesthesiologists class より

EUS-FNA

患者は左側臥位とし、鎮静剤（塩酸ペチジン 10～50 mg、およびジアゼパム 5～20 mg あるいはミダゾラム 2～10 mg、およびフェンタニル 50～100 μ g）を適宜、静脈注射により投与する。鎮静剤の選択は施設毎に通常用いている薬剤を使用した。当科の場合は、末梢静脈を確保し、フェンタニルクエン酸塩（第一三共製薬、東京）50-100 μ g、およびミダゾラム（アステラス製薬、東京）5-10 mg を静注することにより、鎮静下に EUS-FNA を行った。検査前および検査中に患者が覚醒した場合や体動がみられた場合には適宜、フェンタニルクエン酸塩およびミダゾラムを追加静注し、鎮静を維持した。

内視鏡はコンベックス型の超音波内視鏡を用いた。当科においては GF-UCT240-AL5（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。穿刺針は全施設で 22G 穿刺針：ExpectTM（Boston Scientific 社製、東京）を使用した。

EUS-FNA は以下の通りに施行した。

- ① EUS 用スコープを経口的に患者の胃内あるいは十二指腸内に挿入し、画像上に対象病変を描出する（図 1）。



図 1：EUS で腫瘍を描出する。

- ② EUS 画像において超音波プローブを中心として 5 時から 7 時方向に病変を描出する。
- ③ ドップラーモードで穿刺経路に血管がないことを確認する。
- ④ スコープの鉗子口より スタイレットあり（S+）の場合、外筒内にスタイレットの先端を少し内に挿入した状態で穿刺する。穿刺後病変内でスタイレットの先端を外筒先端より出し、一気にスタイレットを抜去する。なおスタイレットなし（S-）の場合、スタイレットを挿入せずに病変を穿刺する（図 2）。なお、穿刺の順番については本研究参加決定時点で無作為割付を行う。

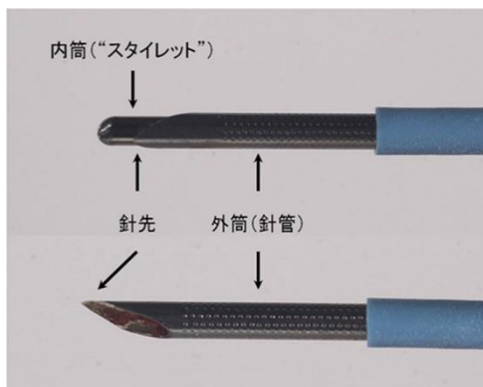


図 2 : 上) スタイレットを押し出した状態。穿刺時。標的組織内での状態。
下) スタイレットの先端を外筒内に収めた状態。穿刺時の状態。



図 3 : 穿刺針で腫瘍を穿刺する。

- ⑤ 穿刺針操作部の先端に吸引用の付属の注射器（10 mL）を接続し、吸引圧を加える。穿刺針の先端が病変から外れないように EUS 画像上で観察をしながら、穿刺針の先端を前後に 10 往復程度動かす。

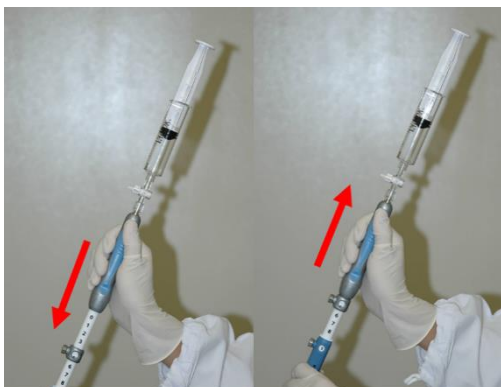


図 4 : 陰圧をかけながら病変内で針を前後させる。

- ⑥ 注射器による吸引を解除し、スコープから穿刺針を抜く。
- ⑦ 穿刺針から検体を取り出す際には全ての場合において 1～5 ml の生理食塩水で穿刺針内腔を洗い流すものとし、スタイレットの再挿入を行わない。
- ⑧ 押し出された検体は迅速細胞診が可能な施設では、一部を細胞診に回し、残りをホルマリン瓶に入れ、組織標本として提出する。迅速細胞診は標的検体が採取されていることを確認できるまで可能とした。また、迅速細胞診が不可能な施設においては術者が肉眼的に白色検体の有無を確認し組織量の確認を行う。



図 5：針の中の検体をスライドガラス上に押し出し、一部を細胞診へ提出。残りはホルマリン瓶へ入れる。

- ⑨ 4 回の穿刺を施行しても腫瘍の確定診断が得られない場合は、追加で穿刺を行い、病変の確定診断を行う。ただし、4 回目以降に採取された検体は本研究の評価には含まれない。

評価項目

主要評価項目は組織学的評価可能な目的検体の採取の有無について、副次評価項目は採取検体（組織）の質、採取検体による良悪性評価とした。

病理学的分析

採取された検体は一穿刺毎に各施設の病理専門医がスタイレットの使用の有無について盲検化した状態で評価した。この評価に際しては、HE 染色のみとした。临床上必要な際は検体の追加薄切、免疫染色などは可能としたが、本研究に際してはこれらの検体は評価対象としなかった。各施設の病理専門医へは研究開始時に以下のスコアリングシステムを例題とともに配布し、コンセンサスを得た。

組織学的評価可能病変についての定義

組織検体の細胞集塊について Gerke らのスコアシステムを用いた²³。このスコアリングシステムは以下の通りである（表 3）。

Score	
0	診断不能。
1	細胞診がかりうじて可能。
2	細胞診断であれば十分可能。
3	組織構造が認められる。
4	組織診断が十分できる（標的検体の大きさが対物 10 倍の視野に収まる）。
5	組織診断が十分できる（標的検体の大きさが対物 10 倍の視野に収まらない）。

表 3 Cellularity score

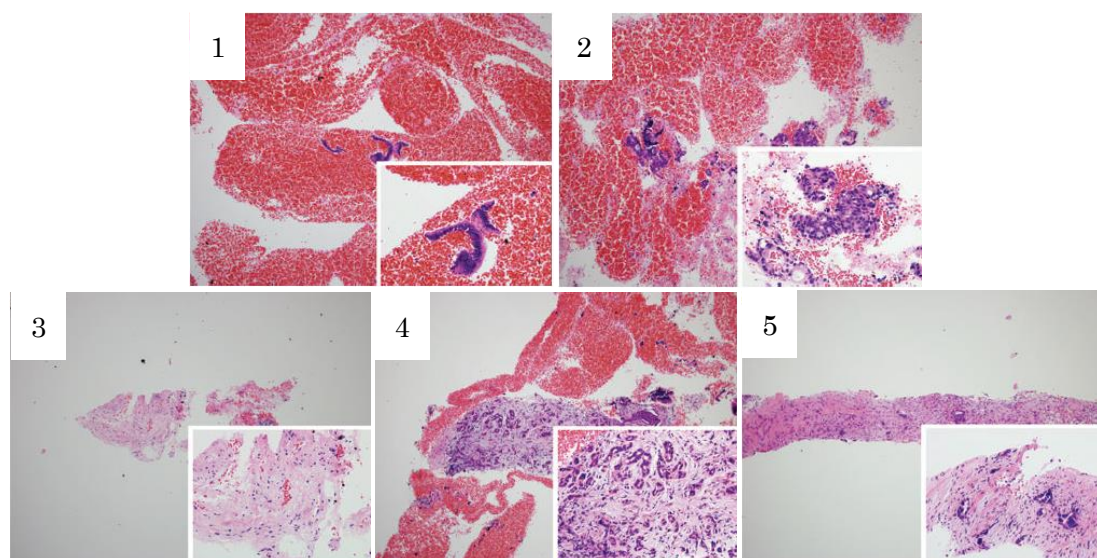


図 6 細胞集塊についてのスコアリング（表 3）例（Gerke H, et al. Cytopathology 2010;21:44-51.）

このシステムにおいて、Score 4, 5 を主要評価項目の組織学的評価可能検体とし、0-2 を組織学的評価不能検体とした。

副次評価項目である採取検体の質の評価については細胞集塊（cellularity）（上記）、介在粘膜の混在の有無、末梢血混在の有無を評価した。これらは Kudo らのスコアシステム²⁴を使用し、以下の様に評価した。

半分以上が介在粘膜を 1 点、検体の 1/4～1/2 に介在粘膜ありを 2 点、介在粘膜は検体の 1/4 以下を 3 点の 3 段階に分類する。

末梢血の混在についてはほとんどが血液である検体を 1 点、中等度血液成分が含まれる検体を 2 点、血液成分をほとんど含まない検体を 3 点の 3 段階に分類する。

Score	
赤血球混入の程度	
1	ほとんどが血液。
2	中等度血液成分が含まれる。
3	血液成分をほとんど含まない。
介在粘膜混入の程度	
1	半分以上が介在粘膜。
2	介在粘膜はスライド上の検体の 25% ～50%。
3	介在粘膜はスライド上の検体の 25% 以下。

表 4 検体の質の評価に用いたスコア

以下を検体の質の評価の用例として各施設に配布した。

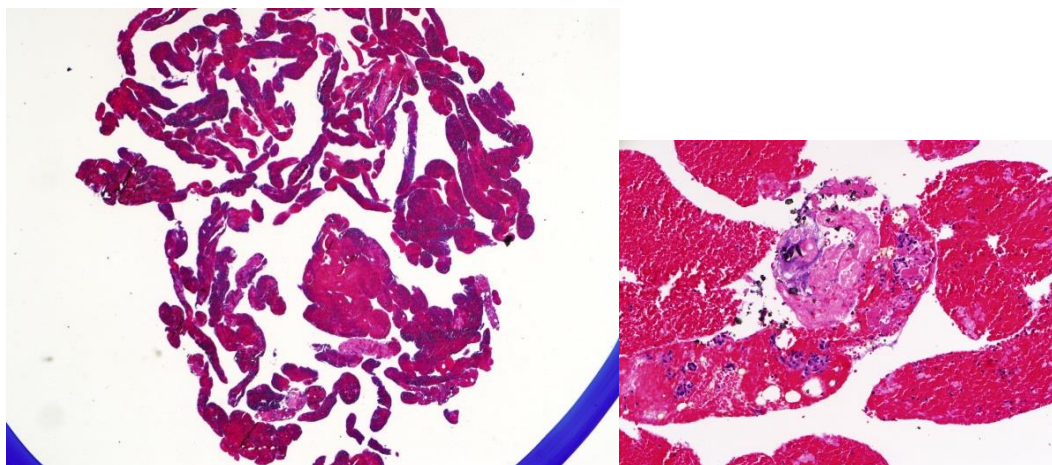


図 7 左) 対物 4 倍、右) 対物 20 倍
Cellularity 1, Contamination 3, Blood 1

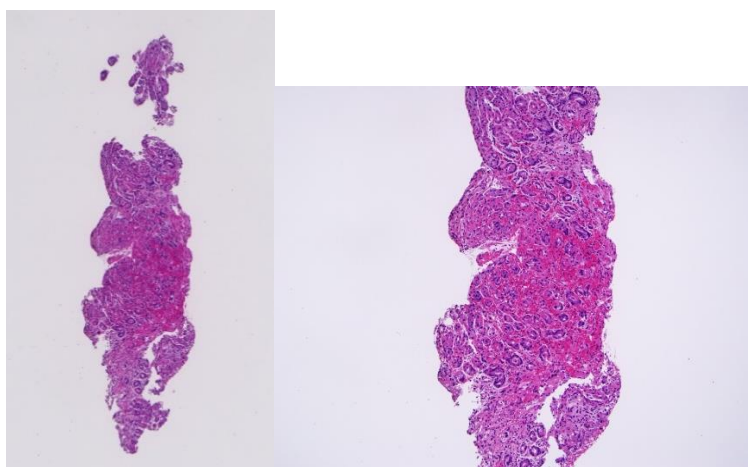


図 8 左) 対物 4 倍、右) 対物 10 倍
Cellularity 0, Contamination 1, Blood 3

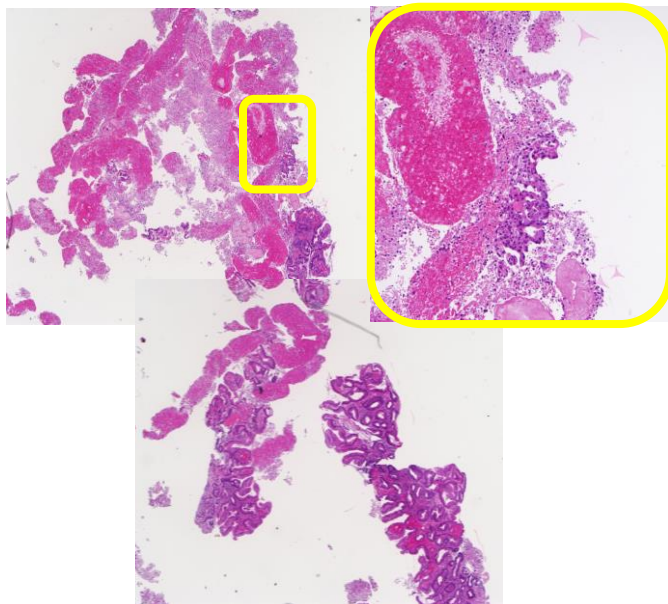


図 9 左) 対物 4 倍、右) 対物 10 倍
Cellularity 4, Contamination 3, Blood 2

採取検体による良悪性診断

HE 染色のみでの判定であり、「良性」、「悪性」、「検体採取不良」、また採取検体は十分みられるが、診断は免疫染色など H&E 以上の検討を行ったうえで「検体十分だが組織診断不能」の 4 つに分類した。

症例数設定の根拠

既報による 22G 針による組織検体採取率²⁵を参考に、S+ での組織学的評価可能な目的検体の採取率を 62.5%、S- での組織学的評価可能な目的検体の採取率を 62.5%（すなわち、S+ と S- が一致するものと仮定した）、S+ のみで組織学的評価可能な目的検体の採取率（S+により組織検体が採取できた、かつ S-により組織検体が採取できなかった）は 2.5%、S- のみで組織学的評価可能な目的検体の採取率 S+ により組織検体採取できなかった、かつ S- により組織検体採取できた）は 2.5% と仮定して、検出力 0.8、片側優位水準 0.05 として必要症例を算出し、10% の脱落例を見込んで、予定症例数は S+ 先行、S- 先行合わせて 110 例と設定した。

統計解析

Intention-to-treat (ITT) 解析に従って、有効性の解析を行った。
S+ と S- の比較においては、クロスオーバーデザインであることを考慮し、

主要評価項目である採取成功割合の差を治療効果、順序効果、治療効果と順序効果の交互作用を考慮した一般化推定方程式を用いて算出した。交互作用が統計学的に有意でない場合は、モデルから除いて評価を行うこととした。非劣性マージンは 10% とし、採取成功割合の差 $((S-)-(S+))$ の 95%信頼区間下限が -10% を下回らない場合、非劣性が証明できたこととした。

その他、副次評価項目についても同様の解析を行い、それぞれ割合の差と、95%信頼区間を算出した。これらの解析には SAS ver9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

臨床試験登録

この臨床試験は University Hospital Medical Information Network (UMIN) に登録した上で行った (UMIN 000008695)。

研 究 結 果

【患者背景】

登録された 110 例のうち、52 人は男性、58 人は女性であり、年齢中央値は 67.6 歳であった。全ての病変は EUS で描出が可能であり、EUS-FNA 手技は全例で成功した。病変部位の内訳は、膵臓 66 例、リンパ節 23 例、胃 8 例、胆管 4 例、十二指腸 3 例、肝臓、腹腔内腫瘍がそれぞれ 2 例、左副腎、食道がそれぞれ 1 例であった。穿刺経路は、経胃的 60 例、経十二指腸的 45 例、経食道的 5 例であった。病変の大きさの中央値は 20.8 mm (8.0-53.0 mm) であった (表 5)。

年齢中央値 (範囲)	68.5 (26-87) 歳
性別 (男性/女性)	52/58
病変部位 (数)	
膵臓	66
リンパ節	23
胃	8
胆管	4
十二指腸	3
肝臓	2
腹腔内腫瘍	2
左副腎	1
食道	1
穿刺経路	
胃	60
十二指腸	45
食道	5
平均腫瘍径 (長径、範囲)	20.8 (8.0-53.0) mm
腫瘍径別症例数	
0-10 mm	7
11-20 mm	43
21-30 mm	31
31-40 mm	23
41-50 mm	5
51-60 mm	1

表 5 患者背景

【組織学的評価】

組織学的評価可能な検体の採取については score 4, 5 を良好な検体とし、それぞれ S+、S- で良好な検体を採取出来た回数を比較した。また、同様に細胞集塊 score 3 以上の検体を採取できた回数を S+ と S- で比較した。介在粘膜に関しては score2 以上、つまり介在粘膜の混入程度が半分未満のものを良好な検体とし、S+ と S- で良好な検体が採取できた回数を比較した。血液の混入に関しては score 3 の血液成分をほとんど含まない検体を良好な検体と定義し、S+ と S- で良好な検体が採取できた回数を比較した。（表 6）

	S+	S-	(S-)-(S+)	95%CI
組織学的評価可能検体採取率(%)	55.0	55.5	0.42	-6.72-7.56
細胞集塊 (score ≥3)	73.6	72.7	-1.07	-7.98-5.85
介在粘膜混在 (score ≥2)	97.7	95.5	-2.94	-6.30-0.42
末梢血混在 (score3)	37.7	42.7	5.00	-0.72-10.72
良悪性診断能 (%)	74.1	75.5	1.54	-4.87-7.95

表 6 組織学的評価結果

以下、詳細な検討を述べる。

組織学的診断可能な検体採取率は、S+ で施行した 220 穿刺のうち 121 穿刺（55.0%）で組織学的評価可能検体が採取され、S- で施行した 220 穿刺のうち 122 穿刺（55.5%）で組織学的評価可能検体が採取された。また、110 病変のうち S+ の方が採取良好であった病変数は 20 例（18.2%）（二重線部分）であり、逆に S- の方が採取良好であった症例数は 21 例（19.1%）（破線部分）であった（表 7）。表 7 には、各方法で 1 病変を 2 回ずつ穿刺しているが、それぞれで良好な検体が採取できた回数（0 回、1 回、2 回）で分けて表にしている。

組織学的評価可能検体の採取率の差（(S-)-(S+)：(破線で囲まれた部分)-(二重線で囲まれた部分)）を一般化推定方程式に準じて求めると 0.42%

(95%CI=-6.72-7.56%) であり、これは事前に設定した非劣性マージン 10% 内に収まり、S- の S+ に対する非劣性が証明された。

S+ \ S-	0	1	2	total
0	20	8	4	32
1	4	22	9	35
2	4	12	27	43
Total	28	42	40	110

表 7 組織学的評価可能検体が採取された穿刺数

同様に細胞集塊 (cellularity)、介在粘膜の混在、末梢血混在、良悪性診断能を S+ と S- で比較検討した。細胞集塊において score 3 以上の検体が採取された場合を良好な検体と定義したところ、110 病変中 22 病変 (20.0%) で S+ の方がより多く良好な検体が採取されており (二重線部分)、逆に 19 病変 (17.3%) で S- の方が良好な検体採取 (破線部分) が可能だった (表 8)。これらの差 ((S-)-(S+):(破線で囲まれた部分)-(二重線で囲まれた部分)) は -1.07%, 95%CI=-7.98-5.85% であった。

S+ \ S-	0	1	2	Total
0	11	3	4	18
1	1	9	12	22
2	3	18	49	70
Total	15	30	65	110

表 8 細胞集塊 score3 以上の検体が取れた穿刺数

介在粘膜の混入に関しては介在粘膜の混入が半分未満である score 2 以上の検体を良好な検体と定義したところ、110 病変中 9 病変 (8.2%) で S+ の方がより良好な検体を採取しており (二重線部分)、逆に 110 病変中 4 病変 (3.6%) で S- の方がより良好な検体を採取 (破線部分) していた (表 9)。この差 ((S-)-(S+):(破線で囲まれた部分)-(二重線で囲まれた部分)) は -2.94%, 95%CI=-6.30-0.42% であった。

S+ \ S-	1	2	Total
1	1	4	5
2	9	96	105
Total	10	100	110

表 9 介在粘膜 score 2 以上の検体が採取された穿刺数

末梢血混在の程度に関しては、score 3 の末梢血液をほとんど含まない検体を良好な検体と定義したところ、110 病変中 12 病変 (10.9%) で S+ の方がより末梢血液混入の少ない検体を採取 (二重線部分) しており、反対に 110 病変中 22 病変 (20.0%) で S- の方がより末梢血液混在の少ない検体を採取 (破線部分) していた (表 10)。この差 ((S-)-(S+):(破線で囲まれた部分)-(二重線で囲まれた部分)) は 5.00%, 95%CI=-0.72-10.72% であった。

S+ \ S-	0	1	2	total
0	40	16	2	58
1	6	11	4	21
2	1	5	25	31
Total	47	32	31	110

表 10 末梢血混在 score 3 の検体が採取された穿刺数

良悪性診断能については、良性もしくは悪性と断定することができた検体数を評価した。110 病変中 19 病変 (17.3%) で S+ の方が診断能に優れ、逆に 110 病変中 20 病変 (18.2%) で S- の方が診断能は良好であった (表 11)。この差 ((S-)-(S+):(破線で囲まれた部分)-(二重線で囲まれた部分)) は 1.54%, 95%CI=-4.87-7.95% であった。

S+ \ S-	0	1	2	Total
0	9	0	3	12
1	4	12	17	33
2	1	14	50	65
Total	14	26	70	110

表 11 良性もしくは悪性と診断が可能であった検体が採取された穿刺数

有害事象

EUS-FNA 後に 1 例で膵炎、1 例で限局的腹膜炎を発症したが、保存的加療で改善した。有害事象の発生率は 1.8% (2/110) であった。

考察

本研究の結果より、22G 針を用いた EUS-FNA においてスタイレットなしで穿刺、手技を施行することはスタイレットありで施行することと比較して組織学的評価可能な検体の採取率において非劣性が証明された。つまり、スタイレットは組織標本採取において影響を与えない、といえる。

これまでスタイレットの必要性を検討した報告が論文ベースで 5 報、抄録を含むと 7 報ある^{18-22, 26, 27}。最も古いものが Sahai らが 2010 年に報告しており、1 人の内視鏡医が 135 病変、111 人に対し 22G 針で穿刺し、スタイレットを用いて穿刺した方がより末梢血液混入が多い検体が採取された (75% vs. 52%, $P<0.0001$) という報告でスタイレットを用いることによって細胞診診断を困難にしている可能性が示唆された¹⁹。

また、同グループは 3364 症例という大集団において同様の試験を後ろ向き研究で発表している²²。この報告では S- において穿刺回数が S+ より少なく済んだという点以外では明らかな違いは見出せなかった。また、穿刺回数の違いについて、この報告では前半半分を S+、後半半分を S- と、同一術者で施行している点が問題であり、後半半分が技術的に優れていた可能性は否定できない。他の報告についてもいずれも、スタイレット使用の有無によって細胞診検体に明らかな差異を認めることはなかった、と報告されている^{18-21, 26, 27}。

これらの既報にはいくつか限界と課題を有している。内視鏡術者には盲検化ができない点。細胞診評価のみでの結果であり、組織診は含まれていない点。上記 Sahai, 2013²² と Wani, 2011²⁰ においては S+ と S- を別個の症例で穿刺し、比較している点である。また、本研究においても限界と課題が存在する。既報同様に単盲検試験である点、病理医のみに盲検化している点、である。本研究では同一病変からクロスオーバーで S+ と S- を同じ回数穿刺し、選択バイアスを減らす努力を行った。その他の限界は、本研究の評価は全て H&E 標本でのみ行っており、免疫染色については検討していない点である。また、同一病変から採取された検体は全て同一術者による穿刺であり、同じく同一病変から採取された検体は同じ病理専門医が評価しているが、複数の内視鏡医、病理専門医が参加していることより、技術、評価法にわずかな違いがある可能性は否めない点があげられる。また、膵臓病変のみでなく、リンパ節の他、複数臓器を含めており、単一組織による評価ではない点もあげられる。

以上過去の報告、今回の研究の結果を踏まえ、臨床的には 1 回目の穿刺をスタイレットありの状態、2 回目以降の穿刺をスタイレットなしで穿刺する方法が推奨され则认为。これは市販されている EUS-FNA 用穿刺針はすでにスタイレットが内包された状態で市販されているため。穿刺による検体に差がな

いのであれば初めから抜く必要はなく、また 2 回目以降にあえて挿入する必要もないためである。スタイレット再挿入にかかる時間、2 回目以降、穿刺針内、つまり血液などを含む検体を通った場所にスタイレットを挿入し、それをあえて抜くことによって起こりうる不潔な血液や体液などの拡散を防止することができる。また、スタイレット抜きの針が選択可能であれば穿刺針の価格も抑えられるかもしれない。スタイレットは十二指腸球部など、内視鏡を押した状態で、なおかつ描出のために内視鏡に捻りが加わる状況ではスタイレットがあることによって針が固くなり、内視鏡先端まで針を出すことが困難となるが¹⁸、反対に穿刺しやすい場所においては線維化のある、硬い組織を穿刺する際に穿刺しやすくなる。以上より、穿刺病変の場所、性状、描出法によって術者判断でスタイレット使用の有無を選択することが有用と考える。

総 括 お よ び 結 論

本研究で得られた新知見は以下のとおりである。

- ・ 22G 穿刺針を用いた EUS-FNA において、組織学的評価可能な検体採取率はスタイレットによって影響を受けない。
- ・ スタイレットなしの穿刺において血液をほとんど含まない検体が多く得られたが、組織学的診断の妨げにはならない。

本研究は、多施設共同研究によってスタイレットなしの EUS-FNA が組織学的評価可能検体の採取率に影響を与えないことを示した初めての報告である。

上記の新知見により、スタイレットありでは針の硬さ故に穿刺が技術的に困難であった病変においてもスタイレットなしでの穿刺、検体採取は許容され、一般臨床における EUS-FNA の技術的多様性、普及に貢献すると考える。

今後の課題は、スタイレットの有無における組織学的標本における免疫染色を含む、正診率の検討が必要と考える。また、スタイレットの有無以外にも EUS-FNA 手技における方法論について、さらなる工夫や経験の蓄積、実臨床における EUS-FNA の位置づけ、意義についての検討を行うことが重要である。

謝

辞

本研究の実施および本論文の作成において、以下の先生にご指導いただきました。この場を借りて深謝申し上げます。

北海道大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

坂本 直哉 先生

北海道大学病院 消化器内科

河上 洋 先生、栗谷 将城 先生、川久保 和道 先生

北海道大学病院 病理部

松野 吉宏 先生、三橋 智子 先生

札幌医科大学 第4内科

林 毅 先生、石渡 裕俊 先生

札幌医科大学附属病院 病理部

長谷川 匡 先生

岐阜大学 地域腫瘍学

安田 一朗 先生

岐阜大学 生体支援センター

土井 晋平 先生

岐阜大学大学院医学研究科 免疫病理学

廣瀬 喜信 先生

岐阜市民病院 消化器内科

向井 強 先生、中島 賢憲 先生

岐阜市民病院 病理診断科

山田 鉄也 先生

東京大学 消化器内科

伊佐山 浩通 先生、山本 夏代 先生

東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻病理学講座

田中 麻理子 先生

北海道大学 高度先進医療センター

大庭 幸治 先生

さらに、本研究に参加していただいた施設の消化器内科、病理部関係各位の諸先生方、検査技師、看護師の方々に心より深く感謝申し上げます。

引用文献

1. 原 和生, 他. 超音波内視鏡下穿刺吸引生検および細胞診法:EUS-FNA. 臨床消化器内科 26, 1293-1299(2011).
2. Gress, F.G. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest. Endosc.* 45, 243-250(1997).
3. Chang, K.J. et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 45, 387-393(1997).
4. Williams, D.B. et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 44, 720-726(1999).
5. Voss, M. et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 46, 244-249(2000).
6. Fritscher-Ravens, A. et al. Endosonography-guided, fine-needle aspiration cytology extending the indication for organ-preserving pancreatic surgery. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 2255-2260(2000).
7. Harewood, G.C., & Wiersema M.J. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 1386-1391(2002).
8. Ryozaawa, S. et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of pancreatic cancer. *J. Gastroenterol.* 40, 907-911(2005).
9. 井上宏之, 他. 膵癌に対するEUS-FNAの臨床的意義 有用性と安全性の検証. 胆と膵 32, 601-604(2011).
10. Camellini, L. et al. A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. *Endoscopy* 43, 709-715(2011).
11. Fabbri, C. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration with 22- and 25-gauge needles in solid pancreatic masses: a prospective comparative study with randomisation of needle sequence. *Dig. Liver Dis.* 43, 647-652(2011).
12. Siddiqui, U.D. et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective, randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointest. Endosc.* 70, 1093-1097(2009).

13. Song, T.J. et al. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 1739–1745 (2010).
14. Erickson, R.A., Sayage-Rabie, L. & Beissner, R.S. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest. Endosc.* 51, 184–90 (2000).
15. LeBlanc, J.K. et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* 59, 475–481 (2004).
16. Wallace, M.B. et al. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest. Endosc.* 54, 441–447 (2001).
17. Puri, R. et al. Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 44, 499–504 (2009).
18. Rastogi, A. et al. A prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest. Endosc.* 74, 58–64 (2011).
19. Sahai, A.V., Paquin, S.C. & Gariépy, G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 42, 900–903 (2010).
20. Wani, S. et al. A comparative study of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with and without a stylet. *Dig. Dis. Sci.* 56, 2409–2414 (2011).
21. Wani, S. et al. Diagnostic yield of malignancy during EUS-guided FNA of solid lesions with and without a stylet: a prospective, single blind, randomized, controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* 76, 328–335 (2012).
22. Gimeno-García, A.Z. et al. Comparison of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology results with and without the stylet in 3364 cases. *Dig. Endosc.* 25, 303–307 (2013).
23. Gerke, H., Rizk, M. K., Vanderheyden, A. D. & Jensen, C. S. Randomized study comparing endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy and fine needle aspiration with high suction. *Cytopathology* 21, 44–51 (2010).
24. Kudo, T. et al. High and low negative pressure suction techniques in

- endoscopic ultrasound-guided fine needle tissue acquisition using 25-gauge needles: A multicenter prospective randomized controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* 80,1030-1037(2014).
25. Sakamoto, H. et al. Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24, 384-390(2009).
26. Devicente, N. et al. The yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) is not affected by leaving out the stylet (abstract). *Gastrointest. Endosc.* 69,AB335(2009).
27. Chin, M. et al. Stylet use does not affect adequacy of specimen of pancreatic EUS FNA: A prospective, single blinded, randomized, control trial (abstract). *Gastrointest. Endosc.* 71,AB285(2010).