



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	エンドサイトスコピーによる食道腫瘍生体内組織診断の有用性に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	霜田, 佳彦
Description	配架番号 : 2698
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14956号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85766
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIMODA_Yoshihiko_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 霜 田 佳 彦

学 位 論 文 題 名

エンドサイトスコピーによる食道腫瘍生体内組織診断の有用性に関する検討

(Efficacy of endoscopic in vivo histological diagnosis of

esophageal tumors by using an endocytoscopy)

【背景と目的】

食道扁平上皮癌は予後不良な疾患であるが、早期に発見することができれば内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection: ESD）で、極めて低侵襲に根治が可能である。早期食道癌に対する内視鏡診断は、白色光観察、ヨード染色、狭帯域光強調画像（Narrow Band Imaging: NBI）等の技術、さらにこれらに拡大内視鏡の技術を組み合わせて行われ、近年急速な発展を遂げている。しかし実臨床においては、内視鏡的に食道癌と診断された病変に対しても生検を行い、組織学的に癌と診断されてから内視鏡切除が選択されるのが実情である。

最近、拡大内視鏡の拡大倍率を飛躍的に上昇させ、消化管粘膜を生体内で細胞レベルまで超拡大観察することが可能なエンドサイトスコピー（endocytoscopy: ECS）が開発された。現在、ECS は通常白色光のみならず NBI 機能も搭載し、日常診療に活用することが可能となっている。しかし、今までの ECS の有用性に関する報告は、生体内の超拡大観察画像と切除標本の組織像を対比させた後ろ向き研究のみで、生検未施行の消化管病変に対する ECS 診断能を検討した前向き研究の報告は無い。

仮に ECS を含む精密内視鏡診断が生検組織診断に取って代わることができるなら、実臨床における恩恵は多大であると考ええる。今回、早期食道扁平上皮癌のハイリスク症例を対象に、食道腫瘍疑い病変に対する ECS による生体内組織診断能を検討する前向き研究を行い、いわゆる光学生検が実臨床に応用可能であるかを検証した。

【対象と方法】

北海道大学病院と恵佑会第二病院にて前向き研究を行った。研究期間は 2019 年 9 月 1 日から 2020 年 11 月 30 日までとし、2 施設における早期食道扁平上皮癌ハイリスク症例を対象とした。ハイリスク症例の定義は、過去に早期食道扁平上皮癌に対する内視鏡治療が行われた症例、もしくは頭頸部扁平上皮癌の治療歴のある症例のうち、過去の内視鏡画像から食道粘膜に多発ヨード不染域を認めるものとした。また、これらに加えて、他院より早期食道扁平上皮癌疑いとして紹介された症例も対象とした。既に内視鏡生検が行われ、扁平上皮癌と組織診断されている症例は除外した。

対象症例に対して、文書による同意を取得した後、ECS を用いた内視鏡サーベイランスを行った。内視鏡機器は GIF-H290EC（オリンパス・メディカルシステム社、東京）（諸元：スコープ径 9.7mm、スコープ長 1030mm、拡大能 520 倍）を用いた。サーベイランスの方法として、初めに通常白色光および NBI 観察を行い、食道に腫瘍を疑う病変を認めた場合、癌を疑う所見を確認した後に超拡大観察を行った。超拡大観察像は Inoue らの EC 分類に則って診断を行った。

指摘病変が白色光、NBI 観察、超拡大観察にて総合的に癌と診断された場合、生検は行わずに、後日、入院の上で ESD による切除を行った。総合的に非癌と診断された場合のみ、

確認のための生検を行った。切除標本および生検標本に対して、臨床情報を提供されていない病理専門医（札幌厚生病院病理部）が、第 11 版食道癌取り扱い規約に則って組織診断を行った。

【結果】

研究期間中に 197 症例が登録された。内訳は男性 167 例、女性 30 例。年齢中央値は 73 歳（範囲 55 歳～90 歳）であった。本研究における対象患者の登録基準としては、169 例が食道扁平上皮癌内視鏡治療後症例、80 例が頭頸部癌治療後症例（うち 61 例が重複）、9 例が早期食道扁平上皮癌疑いとして他院より紹介された症例（生検未施行症例）であった。登録例のうち、治療後の狭窄のためスコープが通過できなかった 4 例が脱落例となった。白色光観察、NBI 観察にて 90 例に腫瘍疑い病変が指摘され、引き続き超拡大観察を行った。

評価可能な超拡大画像が得られた割合は 96.7%（95% 信頼区間 90.8%-98.9%）であった。癌と内視鏡診断され、生検未施行のまま ESD が行われたのは 37 症例 41 病変であった。平均腫瘍径（± 標準偏差）は 15.4 ± 4.9 mm であった。切除標本の組織診断結果は全 41 病変が、扁平上皮癌であった。深達度は 14 病変が pT1a-EP、25 病変が pT1a-LPM、2 病変が pT1a-MM であった。

非癌と内視鏡診断され、生検が行われたのは 50 症例 50 病変であった。平均腫瘍径（± 標準偏差）は 9.6 ± 3.3 mm であった。標本の組織診断結果は、1 病変が扁平上皮癌、49 病変は非癌であった。非癌病変の内訳は、10 病変が上皮内腫瘍、31 病変が食道炎、8 病変が再生上皮であった。

病変毎の ECS 診断成績は、感度 100%（95%信頼区間 87.7%-100%）、特異度 94.2%（95%信頼区間 84.1%-98.8%）、正診率 96.8%（95%信頼区間 91.0%-99.3%）であった。

【考察】

早期食道癌は、平坦もしくは軽度陥凹型として認められることが多いため、内視鏡診断のみならず病変からの生検組織診断にて癌と確診が得られてから、治療適応が決定されることが多い。しかし、早期食道癌で、特に範囲の広い病変において、しばしば病巣内に非癌部分を伴っており、生検にて癌と確診が得られないことがある。また、生検鉗子把持による組織の挫滅も正確な組織診断を妨げる一因となる。複数部位からの生検により正診率は上昇すると考えられるが、生検後の出血リスク、さらに、内視鏡切除の技術的困難要因である生検後の線維化を引き起こす要因となり、大きな臨床的問題と考えられる。さらに、近年では抗血小板剤や抗凝固剤を内服している症例も増えており、生検時の休薬の必要性も重要な問題となってくる。

今回の前向き研究では、96.8%と極めて良好な正診率が得られた。さらに癌と診断され切除された症例に、偽陽性症例が 1 例も無かったことは特筆される。この良好な成績の一因としては、生検組織診断は病変内の一点のみの診断であるのに比べて、ECS は病変全体を超拡大観察にて「面」として観察、診断できることが考えられる。超拡大観察を含めた精密内視鏡診断は極めて信頼性が高いと考えられる。この光学生検が実臨床で使われるようになれば、前述の問題の解決のみならず、病理診断医の負担軽減にもつながると考えられる。

【結論】

早期食道扁平上皮癌のハイリスク症例を対象に、食道腫瘍疑い病変に対する ECS による生体内組織診断能を検討する前向き研究を行った結果、極めて良好な診断成績が得られた。白色光、NBI 観察にて食道腫瘍が疑われた病変に対する ECS を用いた光学生検は、実臨床に十分に応用可能であると考えられた。