



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 [全文の要約]
Author(s)	霜田, 佳彦
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2698 他
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/2115/86129
Type	doctoral thesis
File Information	SHIMODA_Yoshihiko_summary.pdf



学 位 論 文 (要 約)

エンドサイトスコープによる
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)

2 0 2 2 年 3 月

北 海 道 大 学

霜 田 佳 彦

学 位 論 文 (要 約)

エンドサイトスコープによる
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)

2 0 2 2 年 3 月

北 海 道 大 学

霜 田 佳 彦

【背景と目的】

食道扁平上皮癌は本邦においては食道悪性腫瘍の90%以上を占め、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。現在、これらの内視鏡診断技術による早期食道扁平上皮癌の正診率は約90%と報告されている。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ーピー（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られる。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。EC分類はECS画像を4段階で

評価する画像所見の指標である。EC1aは正常、EC1bは食道炎、EC2は上皮内腫瘍、EC3は扁平上皮癌を反映している。一つの病変内には食道扁平上皮癌だけでなく、上皮内腫瘍、食道炎が混在する可能性がある。その場合、ECS観察時にはEC3だけでなく、EC2やEC1a、EC1bなども同一病変内で観察される症例も存在することが想定される。異なるEC診断が混在する場合は、診断の優先順位を異型度のより高いものとした。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認が得られてから、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、生検にて癌と確認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、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。超拡大観察を行う際には通常観察後に追加で2~3分ほどの時間を要するが、内視鏡生検手技に要する時間との差は大きくはなく、上記の利点を考慮すると重要な問題ではないと考える。今回の研究で明らかになったECS診断の最大の弱点として、3例において染色により病変が不明瞭となり、超拡大観察像が得られなかったことがあげられる。これらの病変は全て径1cm未満の小病変であり、白色光およびNBI観察の所見は非癌であった。また、その後の経過観察内視鏡検査にて非腫瘍病変であることが確認されている。一方、超拡大観察にてEC3となり癌が疑われるような病変は、核腫大、核密度上昇を反映して染色にて濃染するため、染色後に不明瞭化することは少ないものと推察される。実臨床においては、白色光およびNBI観察にて腫瘍疑い病変が発見された場合、早期食道癌の可能性が高いと判断された病変のみに対して染色を行い、超拡大観察による光学生検にて診断の最終確認を行うことが、上記の病変不明瞭化に伴う非正診例を減少させ、ひいてはECSの効率的な活用につながると考える。今回の研究の制約としては第一に、白色光やNBI観察にて、ある程度の鑑別診断がなされた後に超拡大観察を行い、総合的に診断を行ったために超拡大観察の実際の上乗せ効果が不明であることがあげられる。第二に、本研究で実際にECS診断に携わった全員が早期食道癌の内視鏡診断に習熟した内視鏡医であったため、一般的な消化器内科医に今回の様な成績が望めるかは不確かであることがあげられる。しかし近年、人工知能(artificial intelligence: AI)が医療の様々な分野で応用されつつあり、消化器内視鏡診断の分野でもAIの活用が試みられている。将来、白色光、NBI画像、超拡大観察像を総合的に診断できるAI診断システムが開発されれば、内視鏡初学者においても本研究と同等の診断能が期待できると考える。

【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。