

## 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 高橋 正和

### 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)

【背景と目的】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. 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. 食道上皮内腫瘍の内視鏡診断において, ヨード染色による pink-color sign (PCS) の有無が LGIN と HGIN の鑑別に有用であり広く活用されている. ただし, ヨード染色は刺激性が強いこと, PCS の判定に約 3 分の余分な検査時間を要するという問題点が依然残されている. 近年, 食道上皮内腫瘍の内視鏡診断において, 腫瘍部の NBI 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. 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. 今回我々は, 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, BGC 診断を用いることによってヨード染色 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について前向きに検討した.

【対象と方法】2010 年 9 月から 2012 年 8 月までに当院で EGD が施行され, 食道 NBI 観察での IPCL の拡張と, ヨード染色での不染帯を認め, 生検または EMR/ESD が施行された病変を対象とした. 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. 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. 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, 内視鏡専門医 3 名が, 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, PCS 陽性または PCS 陰性の 2 択で評価した. 診断一致性の評価は, kappa 統計量を用いて評価した. 組織学的評価については, すべての検体を患者背景を伏せた状態で 2 名の病理医が診断した. 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。

【結果】87症例103病変（SCC/HGIN 48病変，LGIN/non-atypia 55病変）について検討が行われた。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%，特異度88.2%，正診率91.3%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%，特異度88.2%，正診率93.2%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( $P = 0.79$ )。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( $P = 0.27$ )。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。また、BGCと残存正常上皮の厚さについての検討結果は、BGC(-)で残存正常上皮の厚さは $118.2\mu\text{m} \pm 15.3\mu\text{m}$ ，BGC(+)では $14.3\mu\text{m} \pm 12.0\mu\text{m}$ と有意な差を認めた( $p < 0.01$ )。一方、粘膜上皮全体の厚さにおける腫瘍の占める厚さの割合は、BGC(-)で $0.493 \pm 0.068$ ，BGC(+)で $0.900 \pm 0.0436$ と有意な差を認めた( $p < 0.01$ )。

【考察】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、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べきと考える。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、約60%を占めるであろうuniform typeと診断された患者においては、余計な時間と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。残存正常上皮の厚さについては、BGC出現の機序に強く関与しており、この背景には、腫瘍細胞がNBIの狭帯域光波長である415nmの青色光の届くところまで増殖した場合にIVB陽性となる可能性が考えられ、腫瘍細胞内に特異的に蓄積されるプロトポルフィリンIX (PpIX)の、青色励起光に対する赤色蛍光発光の特性が関与している可能性が考えられた。

【結語】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。