

## 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 阿部 容子

### 学位論文題名

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)

#### 【背景と目的】

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。

EUS-FNA は患者に EUS 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。この穿刺針は内筒 (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回収し、病理検体として提出するものである。

確実な検体採取と正診率の向上のため、通常一度の検査で複数回の穿刺 (2~5 回) を行う。その手技手順の中で、これまでは穿刺毎に穿刺針内にスタイレットを挿入したまま、標的病変を穿刺することが標準とされていた。理論的にはスタイレットを挿入することによって介在消化管粘膜の混入や穿刺針内の凝血塊などによる閉塞を予防し、かつ、スタイレットを穿刺後に抜去することによって、より多くの標的細胞あるいは組織が穿刺針内に吸引され、正診率を上げると考えられていた。しかしながら、穿刺毎のスタイレットの挿入は時間と手間を要し、一度穿刺針内を通過した血液や体液の付着したスタイレットを再度穿刺針内に収めることは、血液や体液の拡散による感染の危険性も考えられる。

穿刺針のスタイレットの有無に関するこれまでの比較試験では全て 22G 針を使用して比較検討されており、スタイレットを挿入して EUS-FNA を施行した場合には、検体の質の低下がみられたとする報告や、逆に採取組織中の血液混入量が有意に少ないとする報告がある。一方で、細胞集塊、検体の質、悪性疾患の正診率に関してはスタイレットの有無による有意差は認められなかったとする報告があり、スタイレットの有無に関しての評価は一定ではない。

仮にスタイレットを用いずに標的病変を穿刺した場合、病理診断が可能であれば、患者や検査施行者の負担軽減のためにも有用であると考えられる。

EUS-FNA の穿刺針は、現在、19, 22, 25 Gauge (G) の 3 種類の外径が市販化されている。細径であれば操作性は高いが、採取検体量は少ない。19G の太径の穿刺針では採取検体量は多いが、特に内視鏡操作が制限される経十二指腸球部より穿刺が困難であると報告されている。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 針では検体採取が 19G より技術的に安易であるのに対し、採取検体量が少なく、細胞診の検体採取用穿刺針と捉えられている。

EUS-FNA において、近年臨床上大きな役割を果たすのは切除不能症例での組織型の特定である。これは腫瘍の特性に合わせて治療薬を決定することになるためである。

以上より、今回われわれは、22G 穿刺針を用いたスタイレットの有無による EUS-FNA で

の組織学的評価可能検体の有無を比較検討することを目的に、多施設共同前向き無作為化比較試験を計画した。

【対象と方法】各種画像診断により、経消化管的に EUS-FNA による病理組織学的診断が必要とされる充実性腫瘍性病変を有する患者に対し、本人より文書での同意を取得し、試験参加とした。各症例に対する穿刺手順は、付属のスタイレットを挿入した場合 (S+) とスタイレットを挿入しない場合 (S-) において、それぞれ 2 回ずつ計 4 回の穿刺とした。穿刺ごとのストローク回数はそれぞれ 10 回と設定した。(S+) と (S-) では穿刺針をそれぞれ変えて穿刺を施行した。(S+) 先行 : (S-) 先行 = 1 : 1 となるようにコンピューターによる無作為化割付けを行った。穿刺針は 22G 穿刺針 : Expect TM (Boston Scientific Japan 社製, 東京) とした。穿刺針から検体を取り出す際には原則として 1~5 ml の生理食塩水で穿刺針内腔を洗い流すものとする。この際、スタイレットの再挿入による回収を行わないこととした。検体評価については、各穿刺毎に作成した病理組織標本、Hematoxylin and eosin staining (HE) を用いて評価した。病理評価方法に関しては試験開始前に一定の基準を設定し、コンセンサス評価とした。

主要評価項目 : 組織学的評価可能な目的検体の採取の有無

副次評価項目 : 採取した目的検体 (組織) の質、採取した目的検体による良悪性評価

【結果】登録された連続 110 症例のうち、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。病変の大きさの中央値は 20.8 mm (8.0-53.0 mm) であった。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%) 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%) であった。組織学的評価可能検体の採取率の差 ((S-)-(S+)) 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。同様に細胞集塊、介在消化管粘膜の混在、末梢血混在、良悪性診断能を (S+) と (S-) で比較検討したところ、細胞集塊は ((S-)-(S+)) -1.07%, 95%CI=-7.98-5.85% であった。介在消化管粘膜の混入は ((S-)-(S+)) -2.94%, 95%CI=-6.30-0.42% であった。末梢血混在の程度は ((S-)-(S+)) は 5.00%, 95%CI=-0.72-10.72% であった。良悪性診断能は ((S-)-(S+)) は 1.54%, 95%CI=-4.87-7.95% 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、(S-) で穿刺、手技を施行することは (S+) で施行することと比較して組織学的評価可能な検体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。

本研究には限界と課題がいくつか存在する。1) 単盲検試験であり、内視鏡医は盲検化されておらず、病理専門医のみが盲検化されている点である。ただし、これに対して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、(S+) と (S-) 間の選択バイアスを減らす方法とした。また、2) 検体評価は全て H&E 標本でのみで行っており、免疫組織学的染色については検討していない点が挙げられる。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医が評価しているが、3) 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である。これに対してはコンセンサス基準で対応した。その他、対象病変に対しては 4) 膵臓のみ、リンパ節のみ、など単一組織による評価ではない点が挙げられる。これに対しては同一病変から (S+) と (S-) それぞれ 2 回ずつ穿刺し、(S+) と (S-) 間の選択バイアスを減らした。

【結論】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。