

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | 植 野 紗 緒 里 |
| (ふりがな) | (うえの さおり) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与番号 | 甲 第 号 |
| 学位審査年月日 | 平成28年7月13日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 学位論文題名 | EUS-guided FNA for biliary disease as first-line modality to obtain histological evidence (胆道病変組織診断に対する超音波内視鏡下生検法の第一選択としての有用性) |
| 論文審査委員 | (主) 教授 廣 瀬 善 信 教授 鳴 海 善 文 教授 前 村 憲 太 朗 |

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

胆管癌は比較的稀な胆道疾患の癌種であり、罹患数は近年増加している。さらに印刷業従事者に好発することで社会的にも注目を浴びているが、発見時には進行癌であることが多く、死亡率は世界的に増加傾向である。一方で stage I 胆管癌の外科治療切除率及び5年生存率は高く、唯一の根治治療は外科切除である。よって、それらをいかに正しく診断し、速やかに治療に移れるかが予後改善の道である。しかし、肝門部胆管癌の術前診断で切除された症例のうち、13-24%が原発性硬化性胆管炎や Mirizzi 症候群などの良性疾患であり、画像診断の進歩にも関わらず術前診断の正確性に未だ問題がある。胆道癌の診断は内視鏡下胆管膵管造影検査 (ERCP) による胆汁細胞診や胆管生検が第一選択であるが、文献上の正診率は胆汁細胞診 33-80%、胆管生検 41-92%と様々であり、決して十分な結果

とはいえない。加えて ERCP の偶発症として急性膵炎があり、時に重篤な臨床像を示すため、より正確で安全な検査法が求められている。一方、超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) はリアルタイムに病変を視認しながら確実に腫瘍を穿刺できることから、特に膵腫瘍の診断においてより安全かつ高い正診率を有し、広く普及してきている。一方、胆道疾患に対する EUS-FNA の報告は少なく、その診断能および胆汁漏出や胆管炎などの偶発症の真の発生率については明らかにされているとは言えない。

《目的》

胆管疾患に対する EUS-FNA の診断能および偶発症の頻度を明らかにすることを目的とした。

《対象》

各種画像検査にて胆管腫瘍が疑われ、病理学的診断が必要と考えられた連続する 47 症例に対し検討を行った。除外基準は、1) 胆道腫瘍の診断目的に ERCP や EUS-FNA が以前に施行されている症例、2) 術後腸管や癌浸潤により内視鏡の到達が不能な症例、3) 患者の同意が得られない症例、とした。

《方法》

コンベックス型 EUScope を十二指腸球部まで挿入し、総胆管もしくは肝門部胆管を内視鏡的に描出した。腫瘍や肥厚した胆管壁と思われる部位を 22G 針を用いて穿刺し、陰圧をかけながらストロークを繰り返して検体を採取した。検体はその場で Diff-Quik 染色を用いた迅速細胞診で評価し、必要に応じて再穿刺を行った。細胞診の評価としては malignancy を悪性、Suspicious of malignancy および atypical cell は良性と判断した。

最終診断は、切除例では切除標本の病理学的結果、非切除例では少なくとも 1 年以上の経過観察によって臨床的におこない、これらを EUS-FNA の結果と比較検討した。また、

手技に伴う偶発症や診断率に影響すると思われる因子（年齢、性別、黄疸の有無、穿刺位置、胆管炎合併の有無、腫瘍の良悪性の差、腫瘍径）についても検討した。

《結 果》

病変の占拠部位別に検討したところ、肝外胆管における EUS-FNA 診断の感度は 89%、特異度は 100%、正診率は 90%であった。一方、肝門部ではそれぞれ 68%、100%、73%であった。多変量解析で、診断率を左右する唯一の因子は穿刺部位であった (HR 6.879; 95% CI 1.172–40.374, $p = 0.033$)。胆汁漏や出血、播種などの EUS-FNA に関連する偶発症は 1 例もなかった。

《考 察》

既報での EUS-FNA の胆道疾患に対する感度は 43~100%、正診率は 54~100%と報告により幅があるが、我々の検討ではそれぞれ 84%、100%であった。また、既報では肝外胆管病変における感度が 81%であるのに対し、肝門部では感度低下 (59%) が報告されているが、我々の検討でも 89%と 68%と同様であった。これは肝門部が EUS で描出しにくいためと考えられ、さらなる scope や穿刺針の改良が必要と思われた。偶発症に関しては既報では殆ど報告されていないが、本検討でも偶発症の発生は 1 例も認めなかった。既報は膵病変や胆道ステント留置後の症例も含んだ検討であるが、本研究は胆道病変のみで、かつ胆管ステントが留置されている症例は含まれないため、本研究は胆道病変に対する EUS-FNA の安全性をより正確に反映していると考えられる。起こりうる重要な偶発症としての播種に関しては、その判定にはさらなる長期的な観察が必要と思われるが、穿刺時に胆道内腔を貫かないようにすることが重要である。

また、胆道病変に対する病理学的診断は ERCP が第一選択であるが、既報では ERCP 後急性膵炎が 2~15%に発症するとされ、時に重篤となる。EUS-FNA では、迅速細胞診で malignancy の診断がついた切除不能胆管癌に対して、一期的に胆道ステントを留置す

ることが可能となる。それによって、複数回の ERCP を避けることができ、ERCP 後急性膵炎のリスクを下げることに繋がると考えられる。

《結 論》

胆道病変に対する EUS-FNA の成績は良好であり、第一選択として ERCP に取って代わる可能性が示唆された。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

胆道癌の診断は内視鏡下胆管膵管造影検査 (ERCP) による胆汁細胞診や胆管生検が gold standard であるが、文献上の正診率は決して満足のいくものではなく、偶発症としての ERCP 後急性膵炎は時に致死的である。膵癌の診断では、超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) が、ERCP よりも高い正診率と偶発症の低い発生率が報告されている。しかし胆道疾患に対する EUS-FNA の報告は少なく、胆汁漏出や胆管炎などの偶発症の発生率については明らかではない。

申請者は、胆道癌を疑われた連続する 47 例に対し、EUS-FNA 診断の感度、特異度、正診率、偶発症などを検討した。EUS-FNA の肝外胆管病変における感度は 89%、特異度は 100%、正診率は 90%であった。肝門部ではそれぞれ 68%、100%、73%であった。これらの結果は、既報と比較しても遜色ない高い診断精度であったことを報告している。多変量解析では、診断率を左右する唯一の因子は穿刺部位であり (HR 6.879; 95% CI 1.172–40.374, $p = 0.033$)、今後の穿刺針や scope のさらなる開発の必要性を提示している。また胆汁漏や出血、播種などの EUS-FNA に関連する偶発症は 1 例もなく、胆道病変に対する EUS-FNA 施行の高い安全性にも言及している。

本研究は、EUS-FNA は胆道病変に対して高い診断精度を有することを確認し、ERCP に代わる胆道病変検査の第一選択として EUS-FNA の可能性をも示すものであり、今後の胆道病変における診療に少なからず貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Therapeutic advances in gastroenterology 9(3): 302-312, 2016