

(様式 甲5)

氏名	松野 潤
(ふりがな)	(まつの じゅん)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第29号
学位審査年月日	令和4年1月28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	Prospective comparison study of Franseen needle and standard needle use for pancreatic lesions under EUS guidance (超音波内視鏡下穿刺吸引法におけるフランシーン形状針と通常針の膵腫瘍に対する組織診断能の前向き比較試験)
論文審査委員	(主) 教授 廣瀬 善信 教授 田中 慶太郎 教授 中村 志郎

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

膵充実性病変には、通常型膵癌以外に、自己免疫性膵炎などの炎症性膵疾患や、膵神経内分泌腫瘍など、多彩な腫瘍が存在する。特に膵癌においては、近年、動脈に浸潤のない膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩と S-1 を併用した術前補助療法のランダム化第Ⅲ相試験の結果が報告され、術前補助療法を行うことの優位性が示された。また、免疫チェックポイント阻害薬の効果と高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) との関連が報告されており、膵癌でも有効な免疫療法の確立が期待されている。さらに、切除不能進行膵癌では、FOLFIRINOX に代表される化学療法の進歩により、生存期間の延長が期待され

ている。以上のような背景から、確実に膵癌を病理組織学的に診断することが、以前より強く求められている。従来、膵腫瘍に対する病理学的診断は、**ERCP** 下膵液細胞診にて行われてきた。しかし、**ERCP** 下膵液細胞診における診断精度は決して高くなく、急性膵炎など **ERCP** に付随する偶発症のリスクを伴う。そこで、2010 年 4 月より膵腫瘍の診断法として超音波内視鏡下穿刺吸引法 (**EUS-FNA**) が本邦でも保険収載され、すでに膵腫瘍に対する組織診断法として確立されている。近年本邦で使用可能となった新しい組織採取針であるフランシーン形状針は、十分量の組織を採取できる可能性があり、その有用性が期待されているが、通常針と臨床成績を比較した報告はない。そこで既存針との組織採取能の比較検討を目的として、前向き試験を計画した。

《対象と方法》

当院にて 2017 年 1 月から 2017 年 5 月にかけて、**CT** や超音波内視鏡 (**EUS**) などの画像検査によって認められた膵腫瘍に対し、病理学的診断目的に **EUS-FNA** を試みた症例を対象とした。手技の実際は、**EUS** を胃あるいは十二指腸内まで挿入し、膵腫瘍を描出する。ついでカラードプラーを用い介在血管がないことを確認し、新しい組織採取針であるフランシーン形状針 (以下 **F**) と既存の通常針 (以下 **N**) を用いて、同一腫瘍に対し、各々 1 回の穿刺を行う。本試験では、まず **F** から穿刺を行い、次に **N** で穿刺を行った。吸引をかけずにスタイレットをゆっくり引いていく、**Slow pull** 法を用い、約 20 回程度ストロークを行った。肉眼的な検体採取の有無に関わらず、1 回目の穿刺でのみ得られた全検体をホルマリン容器につけ、その組織診断能を比較検討した。手技に関しては、**EUS-FNA** に精通した術者が行った。手技成功は、**EUS-FNA** が可能であったか否かと定義し、採取された検体が病理組織学的に評価可能であった場合を適正検体とした。最終診断は外科手術標本もしくは少なくとも 1 年以上の臨

床経過から判断した。

《結 果》

膵腫瘍に対して EUS-FNA を試みた連続 56 例が登録された。手技成功率は、F、N とともに 100% で、年齢の中央値は 72.5 (58-84) 歳、男性が 30 人、女性が 26 人であった。平均腫瘍径は 20mm (8-55mm) で、部位は、膵頭部 27 例、体部 19 例、尾部 10 例であった。膵腫瘍の最終診断の内容は、悪性疾患が 52 例であり、腺癌 47 例、転移性膵腫瘍 2 例、neuroendocrine carcinoma 1 例、悪性リンパ腫 2 例であった。良性疾患は 4 例で、慢性膵炎 1 例、自己免疫性膵炎 2 例、Neuroendocrine tumor 1 例であった。適正検体採取率は、F 89.3% (50/56)、N 62.5% (35/56) で、悪性腫瘍に対する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、および正診度は、F では各々 80.7%、100%、100%、28.6%、84.6% であり、N では各々 59.6%、100%、100%、16.0%、63.5% であった。N と比べて F は、組織診断能や適性検体採取率において有意に良好であった。出血や膵炎のような偶発症は各群ともに認められなかった。観察期間の中央値は 246 (166-255) 日であった。

《考 察》

十分量の組織を採取することは、組織診断能を向上させるのみでなく、腫瘍の免疫学的および細胞生物学的な評価も行うことができる可能性がある。診断能を向上させるために、EUS-FNA で採取された検体をその場で選別および細胞塗抹、染色、鏡検し、適性検体であるかを判断する迅速細胞診 (Rapid on-site evaluation : ROSE) の併用も、その有用性が報告されているものの、病理医あるいは細胞検査士の立ち合いが必要になることから、すべての施設で容易に導入可能であるとはいえないのが現状である。

本試験は、膵腫瘍に対する F の組織採取能を初めて評価した前向き試験であり、その組織診断能や適性検体採取率において、N に比し有用であることが示された。しかし、本試験の限界を挙げれば、ランダム化比較試験ではなく、症例数も少ない検討である。また、F の穿刺後の局所出血が N の検体採取に影響を与えた可能性も考えられる。今後、ランダム化比較試験でその他の既存の穿刺針との検証や症例数を増やして、さらなる検証が必要と考える。

《 結 論 》

膵腫瘍診断における EUS-FNA でのフランシーン形状針は、組織診断能や適性検体採取率において既存針に比し有用である。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

2010年4月より膵腫瘍の診断法として超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)が本邦でも保険収載され、すでに膵腫瘍に対する組織診断法として確立されている。組織検体採取法は、遺伝子解析から個別化治療を見据える際に重要であり、より腫瘍細胞割合の高い検体を採取する必要がある。近年本邦で使用可能となった新しい組織採取針であるフランシーン形状針は、十分な組織を採取できる可能性があり、その有用性が期待されているが、既存の通常針との組織採取能を比較した前向き試験の報告はない。

申請者らは、膵腫瘍に対してEUS-FNAを試みた連続56例に対し、フランシーン形状針(以下F)と通常針(以下N)を用いて、同一腫瘍に対し、各々1回の穿刺を行い比較検討した。その結果、適正検体採取率は、F 89.3%(50/56)、N 62.5%(35/56)で、悪性腫瘍に対する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、および正診度は、Fでは各々80.7%、100%、100%、28.6%、84.6%であり、Nでは各々59.6%、100%、100%、16.0%、63.5%であった。出血などの偶発症は各群ともに認められなかった。

膵腫瘍に対するFを用いたEUS-FNAは、1回のみでの評価に関わらず、極めて高い検体採取率、診断能を有し、Nと比べ組織採取に有用である可能性が示唆された。1回の穿刺で診断における十分な組織が採取できれば、頻回の穿刺を省くことができ、偶発症の予防につながると考える。また、免疫染色や遺伝子解析を行うため、腫瘍細胞割合の高い検体を採取することを求められる症例では、NよりFを穿刺針として選択することが妥当と考えられた。本研究成果は、EUS-FNAにおける穿刺針の選択に関する有用な知見を提供し、今後の膵腫瘍の実臨床に貢献するものと思われる。

以上により、本論文は本学大学院学則第13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)

ENDOSCOPIC ULTRASOUND

8(6): 412-417, 2019 Nov-Dec

doi: 10.4103/eus.eus_38_19.