

氏 名	阿 部 清一郎 <small>あ べ せいいちろう</small>
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第780号
学位授与の日付	平成30年10月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学 位 論 文 題 目	Pilot study on probe-based confocal laser endomicroscopy for colorectal neoplasms : An initial experience in Japan (大腸腫瘍性病変に対する共焦点レーザー顕微内視鏡のパイロット研究：日本における導入経験)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 矢 澤 卓 也 (副査) 教授 窪 田 敬 一 教授 玉 野 正 也

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

大腸癌治療ガイドラインでは、腺腫、粘膜内癌～粘膜下層微少浸潤癌（粘膜筋板からの距離<1000 μ m）は内視鏡切除が推奨されている。また、粘膜下層深部浸潤癌（粘膜筋板からの距離 \geq 1000 μ m）リンパ節転移リスクを考慮した外科切除が推奨されている。早期大腸癌の術前深達度診断は治療方針の決定に重要であり、本邦では拡大内視鏡観察が普及しており、クリスタルバイオレット染色を用いたピットパターン観察（magnifying crystal violet chromoendoscopy : M-CE）、narrow band imaging 拡大内視鏡観察（magnifying narrow band imaging : M-NBI）が行われている。

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡（probe based confocal laser endomicroscopy : pCLE）は、軟性内視鏡の鉗子口から専用プローブを挿入して粘膜に接地させることにより、組織像に類似した1000倍の拡大観察像がリアルタイムで得られる新たな診断機器である。本検査法は本邦ではまだ普及しておらず、大腸腫瘍性病変の深達度診断における有用性は明らかとはなっていない。

【目 的】

本パイロット研究では、大腸腫瘍性病変に対するpCLE所見と組織学的深達度を対比し、pCLEの深達度診断能を検討した（UMIN登録番号000016557）。

【対象と方法】

2015年2月から4月までの間、内視鏡切除あるいは外科切除が予定されている大腸腫瘍性病変22病変（21症例）を対象とした。

方法1 (on-site diagnosis) : 対象病変に対してpCLE使用経験のない日本消化器内視鏡学会専門医が前向きに白色光非拡大観察、M-NBI、M-CEを行った後にフルオレセイン250mgを静注してpCLE観察を行い、pCLE所見をMiami classificationに基づいて記録した。対象病変は内視鏡的あるいは外科的に切除され、pCLE所見と組織学的深達度との関連を探索的に評価して、pCLEの深達度分類を作成した。

方法2 (off-line review) : 観察者とは別の内視鏡医が、臨床病理学的な情報をblindにして白色光非拡大観察、M-NBI、M-CEの内視鏡静止画像、pCLE動画を評価し、深達度診断を行った。病理診断をgold standardとした際の、白色光非拡大観察、M-CE、M-NBI、pCLEにおける腺腫、粘膜内癌～粘膜下層微少浸潤癌と粘膜下層深部浸潤癌の深達度診断の感度、特異度、正診率、陽性的中率、陰性的中率、pCLEの深達度分類におけるon-site diagnosisとoff-line reviewとの観察者間一致率を評価した。M-NBIでは佐野分類、M-CEではinvasive/non-invasive patternにより深達度診断を行った。本研究は、適応外使用であるpCLEにおけるフルオレセイン静脈投与を含めて国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得ており、また登録患者からは文書での同意取得を得た。

【結 果】

結果1 : 年齢中央値66歳 (35-78)、男女比10/ 11で、最終病理診断は腺腫 7 病変、粘膜内癌10病変、粘膜下層深部浸潤癌 5 病変であった。on-site diagnosisにおいて、pCLEで腺管構造の消失所見を認めた病変は粘膜下層深部浸潤癌では5/5病変、腺腫、粘膜内癌、粘膜下層微少浸潤癌では1/17病変であり、同所見は粘膜下層深部浸潤癌を示唆する所見であった。

結果2 : off-line reviewにおいて、白色光非拡大観察、M-NBI、M-CEの感度/特異度/正診率はそれぞれ60%/94%/86%、60%/94%/ 86%、80%/94%/91%であり、on-site diagnosisの所見をもとに作成したpCLEの深達度分類の感度/特異度/正診率は80%/94%/91%であった。on-site diagnosisとoff-line reviewのpCLEの深達度診断の観察者間一致率はkappa=0.64 (95%信頼区間 : 0.27-1.0) であった。

【考 察】

これまでにKiesslichらはpCLEが大腸ポリープの腫瘍・非腫瘍の鑑別に有用であったことを報告している。また、欧米では大腸ポリープのpCLE分類としてMiami classificationが標準的に用いられており、組織像を予測するためのpCLE所見が提唱されている。しかし、既報では内視鏡治療あるいは外科切除の治療方針決定に必要である深達度診断については言及していない。

本研究では、on-site diagnosisにおいて、大腸腫瘍性病変におけるpCLE所見と組織学的深達度を探索的に解析し、pCLEの深達度分類を作成しえた。腺管構造の消失所見は粘膜下層深部浸潤癌を示唆する重要なpCLE所見であり、これはM-CEのV_I invasive patternと同様に粘膜下層深部浸潤癌の表層の構造異形を反映しているものと考えられた。

また、off-line reviewにおいて、pCLEの使用経験が無い内視鏡医であっても、pCLEを大腸腫瘍性病変に応用することにより、既存のM-NBI、M-CEと同等の深達度診断能が得られることが示された。既存のM-NBI、M-CEは大腸腫瘍性病変の深達度診断における有用性が示されているが、専用の拡大内視鏡スコープが必要であり、かつ拡大内視鏡画像の撮像には経験とフォーカスを合わせる技術を要

する。一方で、pCLEはどの大腸内視鏡スコープにも応用可能であり、技術や経験を要せずにフォーカスの合った1000倍の組織像に類似した拡大内視鏡画像を得ることが可能である。本邦では先駆施設においてはM-NBI、M-CEが普及しているが、汎用性、簡便性という点からpCLEはM-NBI、M-CEの代替機器となりえると考えられた。また、pCLEは後に機能イメージング、分子イメージングに応用可能なモダリティーであり、さらなる普及ならびに発展が期待される。

【結 論】

pCLEは大腸腫瘍性病変の深達度診断に有用である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡（probe based confocal laser endomicroscopy：pCLE）は、組織像に類似した1000倍の拡大観察像がリアルタイムで得られる新たな診断機器である。申請論文では、大腸腫瘍性病変に対するpCLE所見と組織学的深達度を対比し、pCLEの深達度診断能を検討した。

検討1）内視鏡切除あるいは外科切除が予定されている大腸腫瘍性病変22病変（21症例）を対象として、フルオレセイン静脈投与後にpCLE観察を行い、pCLE所見と組織学的深達度との関連を探索的に評価して、pCLEの深達度分類を作成した。結果として、腺管構造の消失所見が粘膜下層深部浸潤癌を示唆する所見であった。この所見は、拡大内視鏡でのピットパターン観察におけるV_I invasive patternと同様に、粘膜下層深部浸潤癌の表層の構造異型を反映しているものと考えられた。

検討2）その後、観察者とは別の内視鏡医が、pCLE所見をもとに対象病変の深達度診断を行った結果、感度/特異度/正診率は80%/94%/91%であった。検討1）と検討2）のpCLEの深達度診断の観察者間一致率はkappa=0.64（95%信頼区間：0.27-1.0）であった。これらの結果から、腺管構造の消失所見は粘膜下層深部浸潤癌を示唆する重要なpCLE所見であり、これはmagnifying chromoendoscopy（M-CE）のV_I invasive patternと同様に粘膜下層深部浸潤癌の表層の構造異型を反映しているものと考えられた。

また、off-line reviewにおいて、pCLEの使用経験が無い内視鏡医であっても、pCLEを大腸腫瘍性病変観察に使用することにより、既存のmagnifying narrow band imaging（M-NBI）、M-CEと同等の深達度診断能が得られることが示された。既存のM-NBI、M-CEは大腸腫瘍性病変の深達度診断における有用性が示されているが、専用の拡大内視鏡スコープが必要であり、かつ拡大内視鏡画像の撮像には経験およびフォーカスを合わせる技術を要する。一方で、pCLEはどの大腸内視鏡スコープにも対応可能であり、技術や経験を要さずともフォーカスの合った1000倍の組織像に類似した拡大内視鏡画像を得ることが可能である。本邦では先駆施設においてはM-NBI、M-CEが普及しているが、汎用性、簡便性という点からpCLEはM-NBI、M-CEの代替機器となりえると考えられた。また、pCLEは後に機能イメージング、分子イメージングに応用可能なモダリティーであり、さらなる普及ならびに発展が期待される。

以上より、pCLEは大腸腫瘍性病変の深達度診断に有用である可能性が示唆された。

【研究方法の妥当性】

pCLEを用いた大腸腫瘍性病変の深達度診断について、on-site diagnosisで分類を作成し、off-line reviewによりその妥当性を客観的に評価している。さらにinter-observer agreementを評価してデータの客観性を担保している。以上より、研究方法是妥当と判断する。

【研究結果の新奇性・独創性】

本研究は、これまでに本邦で用いられていない画像診断モダリティーを用いた大腸腫瘍性病変の深達度診断に関する検討であり、新奇性かつ独創性に富んだ研究である。

【結論の妥当性】

pCLEを用いた大腸腫瘍性病変の深達度診断能は検討1, 2いずれも良好であり、かつinter observer agreementを併せて示している。結論は妥当と判断する。

【当該分野における位置付け】

大腸腫瘍性病変に対する深達度診断能は、既存の診断機器においても良好であることが示されているが、本検討で用いるpCLEは専用の拡大内視鏡スコープと拡大画像の撮像技術を要せずに簡便に高倍率組織像に類似した画像の描出が可能であることから、拡大内視鏡が普及していない欧米においても本邦同様の診断学をより普遍的に提供できる可能性がある。さらにpCLEは分子イメージング、機能イメージングにも応用可能である。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器学の理論を学び実践した上で作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

International Journal of Colorectal Disease

(33 : 1071-1078, 2018)