

学 位 論 文 要 旨

氏 名 升谷 寛以



論 文 題 目

「On-site stereomicroscope quality evaluation to estimate white core cutoff lengths using EUS-FNA biopsy sampling with 22-gauge needles」

(22ゲージ針を使用したEUS-FNABにおける病理診断に必要な白色コア検体のカットオフ長を推定するための実体顕微鏡を用いた探索的研究)

指 導 教 授 承 認 印

小塚和三部



On-site stereomicroscope quality evaluation to estimate white core cutoff

lengths using EUS-FNA biopsy sampling with 22-gauge needles

(22 ゲージ針を使用した EUS-FNAB における病理診断に必要な白色コア検体のカットオフ長を推定するための実体顕微鏡を用いた探索的研究)

氏 名 升谷 寛以

【背景】

endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) は膵腫瘍や消化管粘膜下腫瘍に代表される固形腫瘍の病理検体を低侵襲に採取することができる手技として広く実施されているが、その成績は十分とは言えない。EUS-FNAB の成績を向上させる試みとして rapid on-site evaluation (ROSE) が知られており、EUS-FNAB に帯同した細胞検査士が検体の一部を染色、鏡検し、適正検体が得られているかをその場で評価することにより EUS-FNAB の診断精度を向上させ得る方法として、その有用性が報告されている。しかし、人的あるいは経済的理由等で ROSE を導入できない医療施設は依然として多い。そこで、ROSE の代替法として大口径の 19 ゲージ針を用いて採取した検体を肉眼的にその質を評価する macroscopic on-site quality evaluation (MOSE) の有用性が報告されたが、実臨床においては全例に 19 ゲージ針を用いることは困難である。そこで我々は、より汎用性の高い 22 ゲージ針を使用した EUS-FNAB において、採取した検体の白色コアの長さを実体顕微鏡下に評価することにより、病理診断に必要な白色コア検体のカットオフ長を算出するための検証を行った。

【対象】

内視鏡、超音波、CT 検査にて腫瘍を指摘され、治療方針の決定のために EUS-FNAB による病理診断が必要な症例。

【方法】

研究デザイン：単一施設による前向き探索的研究。

サンプルサイズ：本研究は探索的研究であるため検出力は算出せず、研究期間中に達成可能な 120 例を目標とした。

主要評価項目：病理診断に必要な stereomicroscopically visible white core (SVWC) カットオフ長。

副次的評価項目：SVWC カットオフ長の精度、EUS-FNAB の正診率、組織採取率、偶発症。

sample isolation processing by stereomicroscopy (SIPS)：本研究の実施に際し、実体顕微鏡下に SVWC を測定し、さらに以下の手順で検体中の SVWC と赤色成分を分離させる検体処理法(SIPS)

を考案した。

[1] 穿刺針内の検体は最初にシリンジ内の空気で圧縮し、次にスタイレットでシャーレに押し出す。

[2] 穿刺針内に残った細胞成分を、生理食塩水を用いて細胞診用の容器に出す。

[3] [1]の検体から糸ミミズ状の組織成分を、10%中性緩衝ホルマリン溶液を浸したシャーレに移す。

[4] [1]に残った液体成分を[2]の細胞診用容器に移す。

[5] 糸ミミズ状の組織成分を実体顕微鏡、注射針を用いてSVWCと赤色成分に分離させる。SVWCの長さを実体顕微鏡のモニター画面のスケールを使って測定する。

[6] SVWCと赤色成分の検体を別々の濾紙に密に並べ、各々を10%中性緩衝ホルマリン容器に入れて病理分析に提出する。

SIPSの工程は予め指定された2名の内視鏡医によって実施された。

病理診断：病理診断に免疫組織化学染色が必要な場合は、病理専門医の裁量で実施した。病理診断は、病理専門医の資格を有する2人以上の医師によって判定された。

統計学的事項：実体顕微鏡下で白色検体を確認し得た場合に、SVWCは陽性として分類した。標的病変からの組織を光学顕微鏡下で確認し得た場合に、組織採取は陽性として分類した。本研究における診断成績は組織診に基づき、細胞診の結果は考慮しない。研究期間中に外科切除が実施された症例は、EUS-FNABによる病理診断と切除標本の病理診断が一致した場合に正診とした。非切除例はEUS-FNAB後、最低6ヶ月間の臨床経過を鑑み、臨床経過がEUS-FNABによる病理診断と一致した場合に正診とした。診断精度に関するSVWC長のreceiver operating characteristic (ROC) 曲線をプロットし、診断収率のarea under the curve (AUC)の精度を評価した。病理診断を得るために必要な最適SVWCカットオフ長は、Youden indexを使用して算出した。サブグループ分析は、pancreatic neoplasms (PNs), subepithelial lesions (SELs) に対して行った。統計比較は、カテゴリ変数に対してFisher exact testを使用した。独立因子の多変量解析ではmixed-effects logistic regression modelを用いた。p<0.05を統計学的有意とした。

【結果】

122例が登録され、内4例を除く118例を解析対象とした。その内訳は男性69例(58%)、女性49例(42%)、年齢中央値68歳(interquartile range [IQR] 61-75歳)、病変最大径中央値29 mm (IQR 22-37 mm)。病変局在は、膵81例(69%)、消化管粘膜下腫瘍31例(26%)、リンパ節4例(3%)、胆嚢2例(2%)の順に多かった。

EUS-FNABの手技成功率は100%であった。総穿刺回数は360穿刺で、病変毎の穿刺回数は2穿刺が1例(1%)、3穿刺が110例(93%)、4穿刺が7例(6%)であった。330穿刺(92%)で吸引法、30穿刺(8%)でslow-pull法が用いられた。有害事象は軽症の出血が1例(1%)で発生した。

最終診断は、膵病変では膵管腺癌66例、膵癌5例、自己免疫性膵炎5例、膵神経内分泌腫瘍3例、腺房細胞癌1例、腫瘍形成性膵炎1例、消化管粘膜下腫瘍ではGI stromal tumor 20例、神経鞘腫3例、平滑筋腫3例、異所性膵2例、副脾1例、脂肪腫1例、不明1例、胆嚢では胆嚢癌2例、リンパ節では転移リンパ節4例(adenocarcinoma 3例、small cell carcinoma 1例)であった。

この内、75 例が PN_s に、31 例が SEL_s に分類された。

360 穿刺中 343 穿刺 (95.2%) で SVWC が得られた。SVWC 長の中央値は全体で 10 mm (IQR 5-19 mm), PN で 10 mm (IQR 5-20 mm), SEL で 9 mm (IQR, 5-15 mm) であった。SVWC は全病変から採取された。組織採取率は、全体で 93.1%, PN_s で 93.0%, SEL_s で 91.5% であった。悪性診断の感度、特異度、正診率は各々 93.1%, 100%, 94.0% であった。最終診断の正診率は、全体で 92.4%, PN_s で 90.7%, SEL_s で 93.5% であった。

SVWC 長と診断精度から ROC 曲線を作成すると、AUC は全体で .748 (95% confidence interval [CI], .682-.815 ; $p = .000$), PN_s で .716 (95% CI, .637-.796 ; $p = .000$), SEL_s で .912 であった (95% CI, .762-1.000 ; $p = .000$)。ROC 曲線から算出した SVWC カットオフ長は、全体 11 mm, PN_s 11 mm, SEL_s 3.5 mm であった。さらに、カットオフ長を用いた場合の感度は、全体 91.4% ($p < .001$), PN_s 87.6% ($p < .001$), SEL_s 98.8% ($p < .001$) であった。また、多変量解析を行うと SVWC カットオフ値が組織診断に対する独立した規定因子として抽出された。

【結論】

我々が新たに考案した検体処理法である SIPS を介し、カットオフ長以上の SVWC が得られた場合には、病理診断の精度を有意に向上させることが明らかになった。SIPS は、特に ROSE を実施できない医療施設において、EUS-FNAB において診断成績を向上させるための有用な新しい指標となる可能性がある。