

氏名（本籍）	大 島 靖 広（愛知県）		
学位の種類	博 士（医学）		
学位授与番号	乙第	1454	号
学位授与日付	平成 23 年 9 月 14 日		
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学位論文題目	EUS-FNA for suspected malignant biliary strictures after negative endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy		
審査委員	（主査）教授 石 塚 達 夫 （副査）教授 吉 田 和 弘 教授 高 見 剛		

論文内容の要旨

【諸言】

胆管狭窄の鑑別診断，特に良悪性を鑑別するためには，内視鏡的逆行性膵胆管造影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) による胆管像の詳細な検討に加えて，狭窄部の病理検体採取が現在一般的に行われている。具体的な方法としては，ERCP に引き続き，胆管の開口部である乳頭からブラシあるいは生検鉗子を挿入し，狭窄部の擦過細胞診あるいは生検を行っている。しかし，これらの方法の感度は必ずしも高くなく，病理診断による裏付けがとれないまま治療方針が決定されることも少なくない。

近年，超音波内視鏡ガイド下に消化管の壁外病変に対して針を穿刺し，吸引針生検を行う手技である Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) が登場し，種々の臓器，疾患を対象に行われている。胆管および胆嚢は EUS によって十二指腸球部から明瞭に描出することができ，穿刺手技を行うことも技術的には可能であるが，胆道病変に対する EUS-FNA の報告はこれまでにあまりなされていない。

今回我々は，内視鏡的経乳頭的ブラシ擦過細胞診および生検によって確定診断の得られなかった悪性胆道狭窄疑い病変に対して EUS-FNA を行い，その診断能を評価した。

【対象と方法】

2007 年 12 月から 2009 年 12 月までの 2 年間に岐阜大学医学部附属病院第一内科および北海道大学病院第三内科において悪性胆道狭窄を疑われ，内視鏡的経乳頭的ブラシ擦過細胞診および鉗子生検が施行された連続症例 225 例を調査したところ，150 例が病理診断で癌陽性で，75 例が癌陰性であった。陰性例のなかで，53 例は特徴的な画像・血液検査結果よりその後診断が確定しており，残り 22 例に対して EUS-FNA が施行されていた。この 22 例を対象に EUS-FNA の病理診断と最終診断を retrospective に比較し，EUS-FNA が治療方針の選択に与えた影響について検討した。

【結果】

対象の内訳は，男性 12 例，女性 10 例。穿刺部位は，総胆管 14 例，胆嚢 8 例。穿刺ルートは経胃 2 例，経十二指腸 20 例であった。EUS-FNA による病理検体採取は 22 例全例に成功し，病理診断は 16 例が悪性（腺癌 13 例，扁平上皮癌 2 例，未分化癌 1 例），6 例が良性（肉芽腫 2 例，異型細胞なし 4 例）であった。一方，最終診断は悪性が 16 例で，胆管癌 10 例，胆嚢癌 5 例（腺癌 3 例，扁平上皮癌 2 例），腎盂癌転移 1 例，良性は 6 例で，黄色肉芽腫性胆嚢炎 3 例，Mirrizi 症候群 1 例，総胆管結石に伴う胆管狭窄 2 例であった。したがって，22 例全例で良悪性については EUS-FNA 診断と

最終診断が合致しており、EUS-FNA 診断の正診率・感度・特異度はいずれも 100%であった。また、良性と診断された 6 例(27%)については、EUS-FNA 診断前には悪性が疑われていたが、EUS-FNA の結果から良性の可能性が強く考えられたため、3 例については縮小手術を、1 例については内視鏡治療を行い、2 例については経過観察となった。つまり、これらの症例は EUS-FNA の結果により治療方針が変更となった。なお、EUS-FNA 施行に伴う重篤な偶発症の発生はみられなかった。

【考察】

悪性胆道狭窄を疑う症例に対する病理診断のために、現在最も一般的に行われているのは経乳頭的ブラシ擦過細胞診である。この方法は手技的には比較的簡単であり、時間もかからず安全に施行できるが、感度は 30-57%とあまり高くない。これに対して経乳頭的鉗子生検は細胞診よりも時間がかかり手技的にはやや難しいものの、より多くの検体を採取できるため細胞診よりも診断能が高い。しかし、それでも感度は 43-81%であり、十分なレベルとは言えない。こうした検査で病理診断が偽陰性となる理由については、狭窄部の上皮が剥離していたり、線維化が強くと細胞成分が少なかったり、腫瘍細胞が粘膜下に潜っていたり、あるいは狭窄が壁外腫瘍の圧排によるものだったりといたことが考えられるが、こうした方法によって診断がつかなかった症例に対しては、別のアプローチによる診断手技の開発が望まれてきた。

経乳頭的病理診断アプローチによって悪性所見が陰性であった悪性胆道狭窄疑い症例に対して EUS-FNA を行った検討はこれまでに 2 つ報告されている。2004 年に Fritscher-Ravens らは、経乳頭的ブラシ擦過細胞診で癌陰性であった肝門部胆管癌疑い症例 44 例に EUS-FNA を行い、その正診率・感度・特異度は 91%, 89%, 100%であったと報告しており、その後、2006 年に DeWitt らも同様の症例 24 例に対して EUS-FNA を行い、その正診率・感度・特異度は 79%, 77%, 100%であったと報告している。今回のわれわれの検討は、EUS で比較的アプローチしやすい肝門部だけでなく肝外胆管も対象としたが、22 例全例において正診が得られ、その正診率・感度・特異度はすべて 100%であった。このように高い診断率が得られた理由の一つとして、通常使用される穿刺針(22-gauge)よりも太いもの(19-gauge)を原則として使用したことが挙げられるが、実際これによってより多くの検体採取が可能であり、ほとんどの症例において細胞診のみならず組織診断まで可能であり、実際に細胞診では診断困難な黄色肉芽腫性胆嚢炎が術前に 2 例診断できた。

【結論】

悪性胆道狭窄を疑う症例に対して病理学的に診断の裏付けをとることは治療方針決定のために極めて重要である。この目的のための EUS-FNA の診断的感度は非常に高く、かつ安全に施行できるため、現在一般的に行われている内視鏡的経乳頭的ブラシ細胞診および鉗子生検が陰性であった場合には積極的に追加施行すべき検査であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 大島靖広 は内視鏡的経乳頭的ブラシ擦過細胞診および生検陰性の胆道狭窄症例に対し、内視鏡的超音波ガイド下細径針生検を施行し、組織採取率 100%、診断感度 100%、診断特異度 100%の成績を得た。また内視鏡的超音波ガイド下細径針生検診断の結果、27%の症例で治療方針の変更が行なわれた。なお副作用は認められなかった。これらの知見は胆道疾患の診断・治療体系を改善し、消化器病学、消化器内視鏡学、臨床腫瘍学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Yasuhiro Ohshima, Ichiro Yasuda, Hiroshi Kawakami, Masaki Kuwatani, Tsuyoshi Mukai, Takuji Iwashita, Shinpei Doi, Masanori Nakashima, Yoshinobu Hirose, Masanori Nakashima, Yoshinobu Hirose, Masahiro Asaka, Hisataka Moriwaki : EUS-FNA for suspected malignant biliary strictures after negative endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy
J Gastroenterol 46, 921-928 (2011)