

学位論文題名

Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic
ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid
lesions: Japanese large single center experience

（膵充実性病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法の診断能と
その正診率に影響を与える要因に関する研究）

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 膵には悪性・良性、および腫瘍・非腫瘍など、様々な病変が生じうる。膵充実性病変の中で最も高頻度であるのは浸潤性腺癌であり、他の腫瘍と比較しても予後は極めて不良である。一方で、膵には神経内分泌腫瘍などの浸潤性腺癌以外の腫瘍が生じうるばかりでなく、慢性膵炎や自己免疫性膵炎に伴って限局性の炎症性腫瘤を形成することがある。組織型によって治療方針は大きく異なるため、治療前の病理診断は重要である。膵病変に対する病理診断法としての超音波内視鏡下穿刺吸引法（Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; EUS-FNA）の正診率についてはこれまでにいくつかの報告があるが、過去の報告はいずれも少数例の限られた患者を対象としているものである。また、過去の報告の診断基準は様々であり、報告された正診率の意義は報告ごとに異なるのが現状である。本研究の目的は、より多数例の膵病変を有する連続した患者に対して行った EUS-FNA の正診率を検討するとともに、EUS-FNA の正診率に影響を与える要因を明らかにすることである。

【対象と方法】 1997年3月から2010年5月の間に、愛知県がんセンター中央病院消化器内科を受診し、EUS-FNAを施行した膵充実性病変を有する患者944例を対象とし、病理診断目的で施行したEUS-FNAの結果を後方視的に収集・解析した。外科的切除をされた病変については切除標本の病理診断を最終診断とし、外科的切除をされなかった病変については、他の検査所見・画像所見およびその後の臨床経過から最終診断をつけた。特に良性疾患を最終診断とする際は、1年以上の経過により病変の増悪がないことを確認することとした。検体採取率はEUS-FNAで病理診断を行うために十分な検体が得られた病変の割合とした。正診の定義はEUS-FNAによる病理診断と最終診断が一致することとし、病理診断が“疑い”の場合にも正診とした。“異型細胞”の場合には悪性の正診とはしなかった。細胞診、セルブロック法による評価を行い、それぞれと組み合わせた際の検体採取率、正診率を解析した。さらに、良悪性の鑑別診断能について感度・特異度を計算した。また、正診率に影響

を与える要因として、最終診断、病変部位、病変の大きさ、迅速細胞診の有無、EUS-FNAを施行した時期、穿刺回数について、多変量解析を行い検討した。

【結果】 944例に対して施行したEUS-FNAの対象病変数はのべ996病変であった。全体の検体採取率は99.3% (918/996)、正診率は91.8% (918/996)であった。良悪性の鑑別診断能としての感度および特異度はそれぞれ91.5% (793/867)、97.7% (126/129)であった。検体採取率、正診率、感度、特異度は細胞診とセルブロックを組み合わせることで、細胞診のみの結果に比べて有意に改善した。10mm以下の病変の正診率は82.5% (33/40)、20mm以下の病変の正診率は83.2% (134/161)であり、10mm以上の病変の正診率92.2% (881/956)、20mm以上の病変の正診率93.4% (780/835)と比較して有意に正診率が低かった。正診率に影響を与える要因としては、最終診断、病変部位、病変の大きさ、迅速細胞診の有無、EUSの施行時期が独立した因子として抽出された。特に迅速細胞診の有無や病変の大きさは、正診率により強く正診率に寄与した。

【考察】 EUS-FNAの診断能に関する研究はこれまでもみられており、正診率は65-96%と報告されている。しかし、これらの研究における対象病変や正診の定義は異なっている。本研究では単施設を受診した膵腫瘍を有する連続する全患者を対象としており、浸潤性腺癌のみならず神経内分泌腫瘍や炎症性腫瘍などのまれな病変も含まれた、実臨床に則した対象となっており、データの有用性は高いと考える。今回の検討においてEUS-FNAによる“疑い”診断を正診に含めると定義したが、この定義に則して検討すると“疑い”診断とされた病変の中には最終診断で良性であった病変は一つも認めなかったことから、“疑い”診断の解釈については定義通りで妥当であるといえる。EUS-FNAで“異型細胞”と診断された病変は、最終診断が悪性の病変も良性の病変も同数程度含まれており、結果の解釈には注意を要する。過去の多くの研究では細胞診のみによる診断能の報告がなされているが、本研究では細胞診とセルブロック法による評価を組み合わせることにより細胞診単独よりも診断能が有意に向上することを示した。これまで、EUS-FNAの正診率に影響を与える要因についての検討を行った研究は少ない。本研究では多変量解析を行い、病変の最終診断、病変部位、病変の大きさ、迅速細胞診の有無、EUS-FNAの施行時期（EUS-FNAの経験）がそれぞれ独立した正診率に影響を与える要因として示された。この結果から、悪性診断（特に通常型膵腺癌以外の病変）が疑われ、膵頭部に位置する小病変に対してEUS-FNAを施行する際には、正診に得るための工夫として迅速細胞診をおこない、細胞診とセルブロック法を併用することが重要であるといえる。

【結論】 膵充実性病変に対するEUS-FNAは高い正診率、低い偶発症率で施行可能であり、病変の質的診断のためには有用である。細胞診とセルブロック法を組み合わせることで診断能が向上する。病変の最終診断、病変部位、病変の大きさ、迅速細胞診の有無、EUS-FNAの経験が正診率に影響を与える要因であり、正診率が低い病変に対してEUS-FNAを施行する際には工夫を要する。

学位論文審査の要旨

主査	教授	平野	聡
副査	准教授	神山	俊哉
副査	教授	武藏	学
副査	教授	坂本	直哉

学位論文題名

Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience

(膵充実性病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法の診断能とその正診率に影響を与える要因に関する研究)

この学位論文は、膵充実性病変に対する病理学的診断法として超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration ; EUS-FNA) を用いて 1000 例近い連続する症例に対して施行した結果から、その診断能を論じるとともに、正診率に影響を与える要因についてまとめたものである。膵充実性病変に対する EUS-FNA による診断能は高く有用な方法であるが、悪性病変に対して良性の結果が得られる可能性があることを明らかにし、正診率は病変の“最終診断”、“病変の部位”、“病変の大きさ”、“迅速細胞診の有無”といった様々な要因に影響受け、手技に際しては“迅速細胞診を施行すること”と“細胞診とセルブロック法を組み合わせた方法で診断を行うこと”によりその診断能を向上させることを明らかにしている。

審査においては、1) これまでの EUS-FNA の診断能に関する報告の症例数、2) 非切除症例における最終診断の正確性、3) これまでの報告に加えて本研究で新たに得られた事実、4) 今後、EUS-FNA を行うにおいてさらに正診率を向上するための方法として考えられること、についての質問がなされた。それぞれについて以下の通り回答がなされた。1) これまでの論文報告では、その多くが 100 例前後、最大でも 400 例程度の症例数での検討がなされているのみであり、また、細胞診のみで検討している報告が多く、正診率に影響を与える要因について多数例で検討した報告はみられないと説明された。2) 非切除症例に対しては臨床経過によって最終診断が決定されているため、切除後の病理診断を最終診断としている切除症例ほど正確でない可能性があるが、本研究の最終診断ごとの内訳はこれまでの報告における病変の頻度と同等である点や、切除例と非切除例において最終診断ごとの診断能に差がない点から、本研究における最終診断についてはある程度の信頼性があるものと考えられると説明された。さらに、実臨床においては多くの切除不能病変を含むことが知られており、切除不能症例を検討に加えることにより、実臨床に則したデータ

を示すことができたとの回答がなされた。3) 本研究でもっとも重要視されるのはその症例数であり、単一施設において経験した1000例近い連続する症例に対して検討を行うことにより、診断能において精度の高いデータを示すことができたと説明された。また、診断の方法として従来から行われている細胞診による診断に加えて、セルブロック法を組み合わせることにより、診断能が有意に向上したと答えた。さらに、多数例に対してその正診率に影響を与える要因として複数の項目を、多変量解析を用いて検討することにより、複数の要因が正診率に影響を与えていることを明らかにした点で、これまでの報告にない新たな知見が得られたとの説明がなされた。4) 穿刺する針の改良や、穿刺回数や吸引圧など、検体採取の際に様々な工夫を加えることにより、EUS-FNAの診断能はさらに向上する可能性があり、この点は今後の検討課題であると回答された。

この論文は、2012年10月24日付でJournal of Gastroenterology誌電子版に掲載されており、画像診断のみでは鑑別診断がときとして困難となる膵充実性病変に対するEUS-FNAの診断能を多数例において検討しその有用性を明らかにするとともに、複数の要因が正診率に影響を与えていることを明らかにし、さらに正診率を向上するための工夫とを提示している点で高く評価され、今後の本検査法の成績向上に大いに寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。