

表在型食道扁平上皮癌の拡大 NBI 内視鏡診断において、血管形態変化の領域性評価により深達度診断能が向上する

渡邊 ゆかり (指導 寺井 崇二 教授)

新潟大学医歯学総合研究科 消化器内科学分野

Yukari Watanabe (Director Prof. Shuji Terai)

Department of Gastroenterology and Hepatology Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

別刷請求書:

渡邊 ゆかり

〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757 新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器内科学分野

Yukari Watanabe

Department of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

Tel: 81-25-227-2207, Fax: 81-25-227-0776

E-mail: yukari-w@med.niigata-u.ac.jp



## 要旨

**【緒言】** 拡大 NBI 内視鏡観察による血管形態に基づいた表在型食道扁平上皮癌深達度評価の分類 (IPCL分類) がある. この分類において, 内視鏡治療の適応となる深達度 pT1a-MM/pT1b-SM1 と推定される血管形態を示す癌に, 外科治療が第一選択である pT1b-SM2 癌が含まれており, 深達度診断能は十分でない. 本研究の目的は, 観察因子を追加することで, 拡大 NBI 内視鏡による表在型扁平上皮癌の深達度診断能を向上させることである.

**【対象と方法】** 2010 年から 2014 年までに当院で内視鏡的粘膜下層剥離術により切除された食道癌 367 病変のうち, 拡大 NBI 内視鏡にて IPCL-V3 血管領域を有する 51 病変 (51 症例) を対象とした. IPCL-V3 領域のサイズと病理組織学的所見 (癌の深達度, 粘膜筋板への水平浸潤幅, 分化度, 浸潤様式) の関係を解析した.

**【結果】** pT1b-SM2 癌における IPCL-V3 領域サイズは, pT1a-LPM 癌, pT1a-MM/pT1b-SM1 癌のそれと比較して有意に大きかった. pT1b-SM2 癌の 73% (11/15) が IPCL-V3 領域サイズ 10 mm 以上であったのに対し, pT1a-MM/pT1b-SM1 癌の 6% (2/31) のみが IPCL-V3 領域サイズ 10 mm 以上であった.

**【結論】** IPCL-V3 領域サイズが 10 mm 以上である癌は, 深達度 pT1b-SM2 である可能性が高い. 血管形態の質に加えて, その領域性 (サイズ) を評価することにより, 拡大 NBI 内視鏡による深達度診断能の向上が期待できる.

キーワード: 表在型食道扁平上皮癌, 拡大NBI内視鏡, 深達度診断, IPCL分類, IPCL-V3

## 諸言

近年表在型食道癌に対する内視鏡治療は、外科的切除より侵襲が低く患者の QOL 向上を期待できることから、治療選択の一つとして標準化しつつある。日本の食道癌診断・治療ガイドラインにおいて<sup>1</sup>、粘膜筋板に達しない粘膜内癌（深達度 pT1a-EP/pT1a-LPM）に対しては、リンパ節転移が極めて低い（0～5%）ことから内視鏡治療の絶対適応とされ、粘膜筋板に達する粘膜内癌（深達度 pT1a-MM）や粘膜下層浅層浸潤癌（深達度 pT1b-SM1, 垂直浸潤距離 <200 $\mu$ m）は、潜在的リンパ節転移（8～20%）が否定できないため、内視鏡治療は相対的適応とされている。一方で粘膜下層深層浸潤癌（深達度 pT1b-SM2, 垂直浸潤距離  $\geq$ 200 $\mu$ m）についてはリンパ節転移のリスクが 50% を超えるため、外科的切除が第一選択とされている。臨床現場においては、内視鏡治療の相対適応とされる pT1a-MM/pT1b-SM1 癌が切除断端陰性かつリンパ節転移のリスクが低いと考えられる場合に限り厳密なフォローアップを行い、再発なく経過している症例が増加しつつある<sup>2,4</sup>。

表在型食道扁平上皮癌の治療方針決定においては、内視鏡治療の適応とされる pT1b-SM1 以浅の癌と外科的切除が第一選択である pT1b-SM2 癌を正確に鑑別する必要があるが、肉眼型に基づく通常診断や EUS に基づく深達度診断の有用性を検討した報告は少なく、かつこれらの診断能には限界がある<sup>5,6</sup>。

Inoue らは拡大 NBI 内視鏡によって観察される食道粘膜の乳頭内血管である IPCL (intrapapillary capillary loop) が、上皮の腫瘍化に伴い蛇行、拡張、口径不同、異型などの変化を示し、またその形態変化が表在型食道扁平上皮癌の深達度と関係していることを明らかにした<sup>7-9</sup>。彼らは腫瘍が粘膜内から粘膜下層へ浸潤するにつれて IPCL のループ形態が破壊され、IPCL の血管径も腫瘍の浸潤に伴い拡張する傾向があることを示した<sup>8,10</sup>。IPCL 分類は IPCL-I～V からなり、食道扁平上皮癌の表層に観察される血管は IPCL-V と定義され、さらに IPCL-V 血管は対応する深達度別に IPCL-V1/V2 (pT1a-EP/pT1a-LPM に相当)、IPCL-V3 (pT1a-MM/pT1b-

SM1 に相当), IPCL-V<sub>N</sub>(pT1b-SM2 以深に相当)に亜分類されている<sup>8,9</sup>.

拡大 NBI 内視鏡観察による深達度診断における IPCL 分類の有用性については評価が分かっている<sup>8,11-15</sup>. Satoらによれば, pT1a-EP/pT1a-LPM 癌に対する IPCL-V1/V2 血管の感度, 特異度は 89.5%, 79.6% といずれも高く<sup>15</sup>, IPCL-V1/V2 の pT1a-EP/pT1a-LPM 癌に対する有用性は高いと考えられる. IPCL-V<sub>N</sub> 血管は pT1b-SM2 以深の癌に対しての特異度は 98.6% と高いが, 感度は 55.8% とその出現頻度は必ずしも高くない<sup>15</sup>. 一方で IPCL-V3 を示した癌が深達度 pT1a-MM/pT1b-SM1 であった陽性適中率は 42.3%と低く<sup>15</sup>, IPCL-V3 を示す癌には深達度 pT1a-MM/pT1b-SM1 癌のほかに深達度 pT1b-SM2 以深の癌が含まれると報告されている<sup>8,13,15</sup>. 本研究では, 血管形態の質的評価に加えてその領域性(大きさ)を評価することにより, IPCL-V3 血管を示す pT1b-SM2 癌を区別できるか, それにより拡大 NBI 内視鏡による深達度診断能を向上できるか, 検討した.

## 材料と方法

### 対象

2011年 3月から 2014年 11月までに新潟大学医歯学総合病院で表在型食道扁平上皮癌に対して ESD を施行した 297症例 367病変のうち, ESD 術前の IPCL 分類に基づいた血管評価で IPCL-V3 血管を示した 51症例 51病変を対象とした.

### IPCL-V3 領域サイズの測定

IPCL-V3 血管の同定は NBI 併用拡大内視鏡(GIF-H260Z, Olympus, Tokyo, Japan)で行った(図1). ESD術前に IPCL-V3 血管を示す領域の両端にフックナイフ(KD-620QR, Olympus)でマーキングを施行した. ESD 検体をホルマリン固定後に実体顕微鏡下で写真撮影し, 術前に施行した 2点マーキング間の距離を計測し, 5 mm間隔でカテゴリー化した.

## 病理組織学的所見の評価

2点マーキングが組織標本上に再現されるよう、ホルマリン固定後の検体に割を入れ、パラフィン包埋した。パラフィン包埋ブロックから連続2切片を作製し、1枚目はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、2枚目はデスミン免疫染色(clone D33, Dako Cytomation, Japan)を行った。

組織標本上で2点マーキングの位置を確認し、そのマーキング間の癌の組織所見(以下の4項目)を評価した。1) 深達度; 2) 粘膜筋板への水平方向浸潤幅(図2); 3) 分化度(高分化, 中分化, 低分化); 4) 浸潤様式 (INFa, INFb, INFc)<sup>16</sup>。

## 統計学的解析

IPCL-V3領域サイズおよび臨床病理学的特徴の分布の比較には、Fisherの直接確率検定を用いた。粘膜筋板水平浸潤幅の比較にはMann-Whitney U testを用いた。

統計学的解析は SPSS Statistics (version 22, IBM, Tokyo, Japan) を用いて行い、両側 P 値が 0.05未満であった場合を有意とした。

## 結果

### IPCL-V3 血管を示した表在型食道扁平上皮癌の臨床病理学的特徴

IPCL-V3 領域を有する 51 症例 51 病変の臨床病理学的特徴を表 1 に示す。深達度 pT1a-LPM 癌は 5 例, pT1a-MM 癌は 28 例, pT1b-SM1 癌は 3 例, pT1b-SM2 癌は 15 例であった。

### IPCL-V3 領域サイズと深達度

癌の深達度別 IPCL-V3 領域サイズを表2に示す。pT1b-SM2 癌の 73% (11/14) がIPCL-V3 領域サイズ 10 mm 以上であったのに対し, pT1a-MM/pT1b-SM1 癌の 6% (2/31) のみがIPCL-V3 領域サイズ 10 mm 以上であった。pT1a-LPM 癌に IPCL-V3 領域サイズが 10 mm

以上のものはなかった. pT1a-LPM 癌と pT1a-MM/pT1b-SM1 癌との間に, IPCL-V3 領域サイズ分布の有意な差は認めなかった. 一方, pT1a-LPM 癌と pT1b-SM2 癌との間, および pT1a-MM/pT1b-SM1 癌と pT1b-SM2 癌との間に, IPCL-V3 領域サイズ分布の有意な差を認めた(それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ).

### IPCL-V3 領域サイズと病理組織学的特徴

IPCL-V3 領域サイズと病理組織学的特徴の関係を表3に示す. IPCL-V3 領域サイズが 10 mm 以上の群は 10 mm未満の群に比し, pT1b-SM2 癌が pT1a-MM/pT1b-SM1 癌よりも有意に多く ( $p < 0.001$ ), 粘膜筋板水平浸潤幅が有意に広がった ( $p < 0.001$ ). 癌の分化度, 浸潤様式については有意差を認めなかった.

### IPCL-V3 領域サイズと粘膜筋板水平浸潤幅

pT1a-MM 以深の癌における IPCL-V3 領域サイズと粘膜筋板水平浸潤幅, および深達度との関係を図3に示す. IPCL-V3 領域 10 mm 以上の癌における粘膜筋板水平浸潤幅(中央値 5800  $\mu\text{m}$ , 平均値 5808  $\mu\text{m}$ )は, IPCL-V3 領域 10 mm 未満の癌における浸潤幅(中央値 1075  $\mu\text{m}$ , 平均値 1850  $\mu\text{m}$ )に比し有意に大であり ( $p < 0.001$ ), pT1b-SM2 癌における粘膜筋板水平浸潤幅(中央値 5800  $\mu\text{m}$ , 平均値 5525  $\mu\text{m}$ )が pT1a-MM/pT1b-SM1 癌における浸潤幅(中央値 1075  $\mu\text{m}$ , 平均値 1731  $\mu\text{m}$ )に比し有意に大であった ( $p < 0.001$ ).

### 考察

表在型食道扁平上皮癌に対する拡大 NBI 内視鏡観察において, 井上らが提唱した IPCL-V3 血管 (pT1a-MM/pT1b-SM1 に相当するとされる)を示す pT1b-SM2 の癌を区別できれば, 深達度診断能の向上が期待できる<sup>9, 15</sup>. 大腸腫瘍の pit pattern 分類において, Tanaka らは粘膜下層浸潤を示唆する type V<sub>N</sub> の領域性(サイズ)に着目し, その領域サイズと組織学的 SM 浸潤距離は有意に相関すると報告している<sup>17</sup>. 本研究では, 病変内の IPCL-V3 血管領域サイズを評価し, その大きさと深達度との関係に着目した.

IPCL-V3 領域の大きさを深達度別にみると(表 2), IPCL-V3 領域サイズが大きくなるほど癌が深く浸潤する傾向があり{ IPCL-V3 領域が 10 mm 以上を示したのは LPM 癌で 0% (0/5), pT1a-MM/pT1b-SM1 癌で 6% (2/31), pT1b-SM2 癌で 73% (11/15)}, その分布には有意差が認められた.

本研究の対象症例において, 「IPCL-V3 血管を示し, かつその領域が 10 mm 未満の癌」を内視鏡治療の適応病変である T1b-SM1 以浅癌と内視鏡診断すれば, 適中率は 89.5% (34/38)であり(表 2), 従来の報告(適中率 72.1%)<sup>15</sup>よりも適中率が約 17% 向上する. 同様に本研究の対象症例において, 「IPCL-V3 血管を示し, かつその領域が 10 mm 以上の癌」を外科的切除が第一選択である T1b-SM2 癌と内視鏡診断すれば, 適中率は 84.6% (11/13)であり(表 2), 従来の報告(IPCL-V<sub>N</sub> 血管を示す癌が pT1b-SM2 癌である適中率 89.6%)とほぼ遜色ない適中率である. IPCL-V3 の領域性(サイズ)を計測することにより, IPCL-V3 血管を示す腫瘍から外科的切除が第一選択である pT1b-SM2 癌を効率よく除外できることが期待される.

表在型食道扁平上皮癌が深く浸潤するほど, 粘膜筋板水平浸潤幅が大きくなると報告されている<sup>18</sup>. 本研究でも, pT1b-SM2 癌は pT1a-MM/pT1b-SM1 癌に比し粘膜筋板水平浸潤幅が有意に大であった(図 3). 一方, IPCL-V3 領域サイズも粘膜筋板水平浸潤幅と有意に関連しており, IPCL-V3 領域が 10 mm 以上の癌は 10 mm 未満の癌に比し粘膜筋板水平浸潤幅が有意に大であった(図 3). IPCL-V3 領域サイズと腫瘍深達度は, 粘膜筋板浸潤幅を介して関連している可能性が示唆される.

## 結論

IPCL-V3 領域の大きさが 10 mm 以上である場合, pT1b-SM2 癌である可能性が高い. IPCL-V3 領域の大きさを評価することにより, 拡大 NBI 内視鏡による深達度診断能の向上が期待でき

る.

## 謝辞

今回の研究に際しご指導を賜りました新潟大学分子・診断病理学分野 味岡洋一教授, 渡邊玄准教授に厚く御礼申し上げます。また, 病理組織標本を作製いただきました新潟大学医学部臨床病理学分野製作室の皆様に深謝いたします。

## 参考文献

1. 日本食道学会編: 食道癌診断・治療ガイドライン 2012年4月版. 金原出版. 2012.
2. Katada C, Muto M, Momma K, et al: Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae--a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2007; **39**: 779-783.
3. Yoshii T, Ohkawa S, Tamai S, et al: Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer. *Dis Esophagus* 2013; **26**: 496-502.
4. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, et al: Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; **56**: 387-390.
5. Participants in the Paris Workshop: The Paris endoscopic classification of superficial

neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002.

Gastrointestinal endoscopy 2003; **58**: S3-43.

6. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al: Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. Gastrointestinal endoscopy 2012; **75**: 242-253.
7. Inoue H: Magnification endoscopy in the esophagus and stomach. Dig Endosc 2001; **13(Suppl 1)**: S40–S41.
8. Inoue H, Kaga M, Ikeda H, et al: Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification. Ann Gastroenterol 2015; **28**: 41-48.
9. Inoue H, Kaga M, Sato Y, et al: Magnifying Endoscopic Diagnosis of Tissue Atypia and Cancer Invasion Depth in the Area of Pharyngo-Esophageal Squamous Epithelium by NBI Enhanced Magnification Image: IPCL Pattern Classification. In: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrow Band Imaging. Blackwell Publishing Ltd, 2008; 49-66.
10. Santi EGR, Inoue H, Ikeda H, et al: Microvascular caliber changes in intramucosal and submucosally invasive esophageal cancer. Endoscopy 2013; **45**: 585-588.
11. Ebi M, Shimura T, Yamada T, et al. Multicenter, prospective trial of white-light imaging alone versus white-light imaging followed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging for the real-time imaging and diagnosis of invasion depth in superficial esophageal squamous cell carcinoma. Gastrointestinal endoscopy 2015; **81(6)**:1355-1361.

12. Goda K, Tajiri H, Ikegami M, et al: Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; **22**: 453-460.
13. 井上晴洋, 石垣智之, 三澤将史ら: 食道表在癌の深達度診断—NBI 併用拡大内視鏡. *胃と腸* 2011; **46**: 664-675.
14. Yoshida T, Inoue H, Usui S, et al: Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointestinal endoscopy* 2004; **59**: 288-295.
15. Sato H, Inoue H, Ikeda H, et al: Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow-band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2015; **47**: 122-128.
16. 日本食道学会編: 食道癌取扱い規約 第11版. 金原出版. 2015.
17. Tanaka S, Nagata S, Oka S, et al: Determining depth of invasion by VN pit pattern analysis in submucosal colorectal carcinoma. *Oncology Reports* 2002; **9**: 1005-1008.
18. Araki K, Ohno S, Egashira A, et al: Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 2002; **94**: 570-575.