

学位授与番号：乙 3 0 6 7 号

氏 名：中尾 裕

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 9 月 11 日

学位論文名：

画像強調観察を用いた大腸鋸歯状病変の内視鏡的特徴像と免疫染色を用いた病理学的特徴像の検討

主論文名：

Endoscopic features of colorectal serrated lesions using image-enhanced endoscopy with pathological analysis.（画像強調観察を用いた大腸鋸歯状病変の内視鏡的特徴像と免疫染色を用いた病理学的特徴像の検討）

学位審査委員長：矢永勝彦教授

学位審査委員：本間定教授、大草敏史教授

論文要旨

論文提出者名	中尾 裕	指導教授名	田尻 久雄
主論文題名			
Endoscopic features of colorectal serrated lesions using image-enhanced endoscopy with pathological analysis (画像強調観察を用いた大腸鋸歯状病変の内視鏡的特徴像と免疫染色を用いた病理学的特徴像の検討) 雑誌名: European Journal of Gastroenterology & Hepatology, Published Ahead-of-Print, doi:10.1097/MEG.0b013e3283614b2b			
<p>2003年に Torlakovic らが hyperplastic polyp (HP) の組織学的亜型として sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) を提唱して以来, BRAF/KRAS mutation, CpG island methylation, microsatellite instability (MSI) など様々な分子生物学的な研究が多方面から行われ, 大腸癌の発癌経路として, adenoma carcinoma sequence, de novo 癌に次ぐ第三の経路として serrated pathway の存在は既知のこととなった. 結果, 以前は非腫瘍性病変として内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection; EMR) の対象ではなかった HP も, 現在では特に右側結腸の比較的大きな病変に関しては SSA/P の可能性もあることから EMR 対象病変として我々内視鏡医にも認識されるに至った. しかし, 両病変は局在部位, 大きさ, 色調, 肉眼型, 表面模様が類似しており, その病変が果たして病理組織学的に SSA/P 腺管を有しているかを内視鏡像から判断するのは困難である. 今回, 我々は画像強調観察である自家蛍光内視鏡 (Autofluorescence Imaging; AFI), 狭帯域光観察 (Narrow-Band Imaging; NBI) を用いて, その血管構造, 表面構造から HP と SSA/P が鑑別可能であるかを検討した. また, 免疫染色を用いて両者の病理組織学的特徴像についても検討を行った.</p> <p>2005年9月~2012年4月までに当院にて内視鏡切除が施行された 10mm 以上の HP: 25 病変, SSA/P: 46 病変を対象とした. AFI では病変の色調変化を, NBI 拡大観察では血管拡張の有無, 粘液の付着の有無 (red cap sign), 腺管開口部の円形・卵円形変化 (II-d pit) の有無にわけて検討した. また増殖細胞マーカーである MIB-1 染色にて両病変の増殖帯の分布に関する検討を行った.</p> <p>AFI ではマゼンタ調の色調変化は HP の 32%, SSA/P の 44% に認めた. 一方, NBI 拡大観察では, 血管拡張は HP の 4%, SSA/P の 11% に認め, red cap sign はそれぞれ 60%, 94%, II-d pit はそれぞれ 28%, 80% に認めた. HP, SSA/P の内視鏡的鑑別においてマゼンタ調の色調変化, 血管拡張, red cap sign, II-d pit を SSA/P とした場合の感度, 特異度, 正診率はそれぞれ 43%/68%/52%, 10%/96%/41%, 94%/40%/75%, 80%/72%/78% であった. また, MIB-1 陽性細胞は HP では腺底部に限局していたが SSA/P では腺管中層部まで分布していた.</p> <p>SSA/P は腺管増殖細胞帯が腺管中層部まで拡大しており, その腫瘍性変化が示唆された. それ故, HP と SSA/P の内視鏡的鑑別は重要であり, NBI 拡大観察における red cap sign と II-d pit は鑑別に有用であると考えられた.</p>			

論文審査の結果の要旨

中尾 裕氏は平成 15 年に本学卒業後、東京警察病院での初期臨床研修の後、平成 17 年より消化器肝臓内科に所属し、平成 19 年より助教として現在に至っております。同氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、主論文は

‘Endoscopic features of colorectal serrated lesions using image-enhanced endoscopy with pathological analysis (画像強調観察を用いた大腸鋸歯状病変の内視鏡的特徴像と免疫染色を用いた病理学的特徴像の検討)’と題するもので、*European Journal of Gastroenterology & Hepatology* に e-Publish されています。同雑誌の Impact Factor は 1.915 です。指導教授は消化器内科学の田尻久雄教授です。

ここでは主論文のみにつき、その要旨を説明いたします。

大腸癌と大腸過形成性ポリープ (hyperplastic polyp、以下 HP) の関係については当初は関連性がないとされていましたが、その後腺腫と HP の混在する病変や鋸歯状構造を呈する腺腫の報告が相次ぎ、さらに 2003 年には HP の組織学的亜型として sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) が提唱され、以来 BRAF/KRAS mutation, CpG island methylation, microsatellite instability (MSI) など様々な分子生物学的な研究が多方面から行われました。その結果、腸癌の発癌経路として既知の adenoma carcinoma sequence, de novo 癌に次ぐ第三の経路として serrated pathway の存在が広く認識されるに至りました。このため、以前は非腫瘍性病変として内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal

resection; EMR) の対象ではなかった HP も、現在では特に右側結腸の比較的大きな病変に関しては SSA/P の可能性もあることから EMR 対象病変として認識されるようになりました。しかし HP と SSA/P は局在部位、大きさ、色調、肉眼型、表面模様が類似しており、通常の内視鏡像から当該病変が病理組織学的に SSA/P 腺管を有しているか否かを判断することは困難であります。このため、中尾氏は画像強調観察である自家蛍光内視鏡 (Autofluorescence Imaging: AFI) , 狭帯域光観察 (Narrow-Band Imaging: NBI) に着目し、これらを用いた大腸ポリープの血管構造・表面構造から HP と SSA/P が鑑別可能であるかを検討しました。また、免疫染色を用いて両者の病理組織学的特徴像についても検討を行いました。

研究対象は 2005 年 9 月～2012 年 4 月までに本学附属病院にて内視鏡切除が施行された 10mm 以上の HP: 25 病変, SSA/P: 46 病変で、評価項目としては、AFI では病変の色調変化を、また NBI 拡大観察では血管拡張の有無、粘液の付着の有無 (red cap sign) 、腺管開口部の円形・卵円形変化 (II-d pit) の有無としました。また増殖細胞マーカーである MIB-1 染色にて両病変の増殖帯の分布に関する検討を行いました。

結果ですが、AFI ではマゼンタ調の色調変化が HP の 32%、SSA/P の 44%に認められました。一方、NBI 拡大観察では、血管拡張は HP の 4%、SSA/P の

11%に、また red cap sign はそれぞれ 60%, 94%, II-d pit はそれぞれ 28%, 80%に認めました. HP, SSA/P の内視鏡的鑑別においてマゼンタ調の色調変化, 血管拡張, red cap sign, II-d pit を SSA/P とした場合の感度, 特異度, 正診率はそれぞれ 43%/68%/52%, 10%/96%/41%, 94%/40%/75%, 80%/72%/78%でした。また、MIB-1 陽性細胞は HP では腺底部に限局していましたが、SSA/P では腺管中層部まで分布していました。

以上の結果より、中尾氏は SSA/P では腺管増殖細胞帯が腺管中層部まで拡大しており、その腫瘍性変化が示唆されるため、HP と SSA/P の内視鏡的鑑別は重要であること、また NBI 拡大観察における red cap sign と II-d pit が HP と SSA/P の鑑別に有用であると結論付けました。

以上の趣旨の研究結果の主論文に対し、平成 25 年 7 月 24 日に田尻教授ご臨席の下、本間 定教授、大草敏史教授と共に公開審査会を開催いたしました。審査では中尾氏のプレゼンテーションの後、各審査委員より、大腸癌の発癌プロセスと発癌進展経路、red cap sign と II-d pit の違い、SSA/P と transitional serrated adenoma (TSA) の発癌率の違い、MIB-1 染色における増殖帯の方向性、本研究の対象の選び方、大腸癌の発生部位と SSA/P あるいは TSA の局在の違い、SSA/P と gastrin, 腸内細菌との関係、近年の内視鏡器機の進歩と精度、mixed polyp の特徴など、多くの質問がなされました。これらに対し、中尾氏は適切に

回答いたしました。

本間、大草両教授と慎重審議の結果、本委員会としては学位請求論文として十分な価値があるものと認定いたしました。