V_I型Pit patternとNBI拡大観察による 大腸T1a-b癌の鑑別診断の現状と診断不一致例の検討 —ESD症例を中心に

大隅寛木¹⁾ 為我井芳郎^{1)*} 片岡星太¹⁾ 吉水祥一¹⁾
 森重健二郎¹⁾ 金 明哲¹⁾ 石川寛高¹⁾ 岸原輝仁¹⁾
 千野晶子¹⁾ 山本智理子²⁾ 五十嵐正広¹⁾

要旨：【目的】「大腸癌治療ガイドライン2014」では、内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection：ESD)適応症例は粘膜内癌、粘膜下層への軽度浸潤癌で、肉眼型、大きさは問わないとされており、精度の高い術前診断が求められている。本研究は、V_I型Pit patternとNBI(narrow band imaging)拡大観察による大腸T1a癌とT1b癌の鑑別診断の現状と診断不一致例の検討を行った。【対象・方法】2011年1月～2014年12月に当院で施行された大腸ESD522例中、V_I型Pit pattern 283例(男162例、女121例、平均66±11.3歳)286病変を対象とし、1)内視鏡治療の適応となるTis-T1a癌とT1b癌の鑑別診断能、2)診断不一致例における内視鏡所見の特徴を検討した。【結果】1)V_I型pit patternと深達度の関連では、V_I軽度不整264例中Tis-T1a 240例(91%)、T1b以深24例(9%)、V_I高度不整22例中Tis-T1a 10例(45.4%)、T1b以深12例(54.6%)であり、感度96.0%、特異度33.3%、正診率88.1%であった。NBI拡大観察においては、C1、C2、CP-ⅢA 248例中Tis-T1a 225例(90.7%)、T1b以深23例(9.3%)、C3、CP-ⅢB 38例中Tis-T1a 27例(71.0%)、T1b以深11例(29%)であり、感度89.4%、特異度32.3%、正診率82.5%であった。2)V_I軽度不整で深達度T1b以深の24症例[隆起：9、laterally spreading tumor(LST)・陥凹：15]の各所見別頻度は、最大型30mm以上(66.6%)、陥凹(62.5%)、小型不整形でCrystal Violet(CV)染色性の低下したvillous area(54.1%)、ひだ上の局在(54.1%)、緊満感(37.5%)、粗大結節(37.5%)、白斑(20.8%)の頻度が高い結果であった。一方、V_I高度不整で深達度がT1aの10例(隆起：1、LST・陥凹：9)のうち5例はCV染色不良であり、見返しで本来は判定不能と評価すべきであった。残り5例においては強い発赤、陥凹、粗大結節表面の平坦化、V_I高度不整の範囲5mm以下の所見を各々60%の頻度で認めた。【結語】V_I型Pit patternとNBI拡大観察によるT1a-b癌の鑑別診断ではピットフォールの症例が存在する。その診断精度を止揚するにはSM浸潤を示唆する通常所見を加味した動的観察、またESD術中の癌性および非癌性線維化の評価などの対策が必要と考えられた。

【Key Words】深達度診断、NBI(narrow band imaging)、Pit pattern

はじめに

「大腸癌治療ガイドライン2014」では内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection：ESD)適応症例は粘膜内癌、粘膜下層への軽

度浸潤癌であり、肉眼型、大きさは問わないとされており、精度の高い術前深達度診断が求められている¹⁾。通常術前深達度診断として通常白色光観察、インジゴカルミン色素散布観察に加え、NBI(narrow band imaging)拡大観察、Crystal Violet(CV)染色下でのpit patternを用いた拡大観察が

¹⁾がん研有明病院／内視鏡診療部、²⁾同／病理部

*Corresponding author：yoshiro.tamegai@jfc.or.jp

行われている。Pit pattern 拡大観察は病変表層の構造異型を反映しており、腫瘍・非腫瘍の鑑別や腺腫・癌の鑑別、癌の深達度診断に対して有用であると報告されている²⁻⁴⁾。一方NBI拡大観察は、光の波長依存特性を利用して、拡大内視鏡を併用することで粘膜表層の微小な血管走行の描出を可能にした画像診断手技であり、腫瘍・非腫瘍の鑑別診断の有用性は広く評価されている⁵⁾。

以上の診断法の深達度診断に関する感度/特異度はPit pattern拡大観察で89.7%/88.0%，NBI拡大観察で94.9%/76.0%と報告されており⁶⁾，高率であるが不一致例もあるのが現状である。本研究はV_I型Pit patternとNBI拡大観察による大腸T1a癌とT1b癌の鑑別診断の現状と不一致例の検討を行った。

対象・方法

2011年1月～2014年12月に当院で施行された大腸ESD522例中、術前内視鏡診断でV_I型Pit patternと診断された283例（男162例，女121例，平均66±11.3歳），286病変を対象とした。スコープは75倍の拡大倍率を有するCF-H260AZI（オリンパス社製），色素は，0.2%インジゴカルミンおよび0.05%CV染色を用いた。

腫瘍の肉眼形態に関しては，2014年に出版された大腸癌取扱い規約第8版に従った。粘膜下層深部浸潤癌は，大腸癌取扱い規約に準じて浸潤距離が1,000μm以上と定義された。内視鏡画像は2人の内視鏡医（Y.T.とH.O.）によって評価された。Pit patternは，工藤分類に従ってV_I型軽度不整とV_I型高度不整に分類した。V_I型高度不整の定義は“辺縁不整，内腔狭小，輪郭不明瞭，stromal areaの染色性の低下，scratch sign”の所見を呈するものとした。NBI拡大観察は血管が太く，口径不同，蛇行を示す場合佐野分類のTypeⅢA，血管が不規則な網目模様を構成し間接的に不規則なsurface patternが観察可能な場合を広島分類のType C1，C2，血管が途絶して走行が追えず，無血管野を伴うことが多い場合佐野分類のTypeⅢB，広島分類のType C3とした。

上記基準を用い，1)内視鏡治療の適応となるTis-T1a癌とT1b癌の鑑別診断能，2)ESD術前術後深達度診断不一致例における内視鏡所見の特徴

V _I 軽度不整 264病変	Tis-T1a	240病変	91%
	T1b以深	24病変	9%
V _I 高度不整 22病変	Tis-T1a	10病変	45.4%
	T1b以深	12病変	54.5%
感度 96.0%、特異度 33.3%、正診率 88.1%			

Fig. 1 V_I型pit patternと深達度の関連。感度96.0%，特異度33.3%，正診率88.1%。

C1,C2,CP-ⅢA 275病変	Tis-T1a	246病変	89.5%
	T1b以深	29病変	10.5%
C3,CP-ⅢB 11病変	Tis-T1a	5病変	45.3%
	T1b以深	6病変	54.7%
感度 89.4%、特異度 32.3%、正診率 82.5%			

Fig. 2 NBI拡大内視鏡所見と深達度の関連。感度89.4%，特異度32.3%，正診率82.5%。

を検討した。

結 果

肉眼型内訳は隆起型88例(31.1%)，laterally spreading tumor(LST)・陥凹型198例((LST-granular:106，LST-non granular及び陥凹型:92，68.9%)であった。

1)V_I型pit patternと深達度の関連では，V_I軽度不整264例中Tis-T1a 240例(91%)，T1b以深24例(9%)，V_I高度不整22例中Tis-T1a 10例(45.4%)，T1b以深12例(54.6%)であり，感度96.0%，特異度33.3%，正診率88.1%であった(**Fig. 1**)。NBI拡大観察と深達度の関連ではC1，C2，CP-ⅢA 248例中Tis-T1a 225例(90.7%)，T1b以深23例(9.3%)，C3，CP-ⅢB 38例中Tis-T1a 27例(71.0%)，T1b以深11例(29%)であり，感度89.4%，特異度32.3%，正診率82.5%であった(**Fig. 2**)。

Fig. 3 V_1 高度でTis-T1a症例の内視鏡所見の特徴. 染色不良の5例は見返して本来は判定不能と評価すべき症例. a: 強い発赤(60%), b: 陥凹(60%), c: 粗大結節表面の平坦化(60%), d, e: V_1 高度範囲5 mm以下(60%).

Table 1 Previous reports of diagnostic accuracy of depth of submucosal invasion using Pit pattern or NBI for early colorectal neoplasm.

Author	Publication year	Lesions	Sensitivity (Pit/NBI)	Specificity (Pit/NBI)	Accuracy (Pit/NBI)
Zhang JJ	2015	98	80/83.3	74/79.1	75.8/80.6
Wada	2010	1473	89.7/94.9	88/76	89.3/90.2
Fukuzawa	2010	112	86.0/81.4	98.6/100	93.8/92.8
Ikematsu (NBI only)	2010	130	84.8	88.7	87.7
Matusda (Pit only)	2008	4215	85.6	99.4	98.8
Present study	2015	286	96/89.4	33.3/32.3	88.1/82.5

2) 診断不一致例のうち V_1 軽度不整で深達度がT1b以深であった24症例(隆起: 9, LST・陥凹: 15)の各所見別頻度は, 最大型30mm以上(66.6%), 陥凹(62.5%), 小型不整形でCV染色性の低下した villous area(54.1%), ひだ上の局在(54.1%), 粗大結節(37.5%), 緊満感(37.5%), 白斑(20.8%)の頻度が高いという結果であった(**Color 1**). 一方, V_1 高度不整(隆起: 1, LST・陥凹: 9)例で深達度がT1a癌うち5例はCV染色不良であり, 見返して本来は判定不能と評価すべき症例であった. 残り5例の各所見別頻度は強い発赤, 陥凹, 粗大結節表面の平坦化, V_1 高度不整の範囲5 mm以下がそれぞれ60%あった(**Color 3**).

考 察

本研究における診断精度は, 既報との比較において感度は同等であったが特異度が低い傾向にあった. (**Table 1**)⁶⁻¹⁰⁾ 特異度が低い要因としては①対象病変を早期癌でESD施行例に限定してい

る事, ② V_1 高度の範囲が広い症例や佐野分類CPⅢB, 広島分類C3の症例で, SM深部浸潤癌の可能性があるが, 高齢, 循環器または呼吸器合併症があり手術が躊躇される症例や, 下部直腸の病変で肛門温存の観点から完全切除生検が先行される症例など何らかの理由で内視鏡治療が先行となった少数例での検討となったことが考えられた.

本研究では術前術後深達度診断相違例が34病変(11.8%)存在した. 一般的にPit pattern, NBIを含めた拡大内視鏡診断は通常白色光診断より診断精度は高いと考えられる. しかしピットフォールとしては表層の観察であり, 癌が粘膜下層深部に浸潤し, Desmoplastic reactionなどの間質の線維化や腺管密度が低下する所見が病変の表層に現れない場合, 拡大観察の情報には制限があると考えられる. より深達度診断の精度を向上させるためには, Pit pattern診断とNBI拡大診断を組み合わせる必要があると考えられた.

術前診断率を向上させる可能性がある他の方法

としては超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography : EUS)が挙げられる。Mukaeらの報告ではTis-T1a癌を内視鏡治療に、T1b癌を外科治療に鑑別する診断としての正診率は89%と良好な成績であった¹¹⁾。一方で、深部結腸での描出不能、困難症例や、腫瘍の厚みが10mmを超える病変では深部減衰しやすく、癌の先進部での線維化との鑑別は困難であるなど問題点も報告されている。Shimuraらの前向き研究では、拡大内視鏡診断とEUSの術前深達度診断は同等であったという報告¹²⁾もあり、EUSは他の内視鏡深達度診断の確証作業としての位置づけとして認識し、双方の診断が一致した場合は診断精度が高まるが、乖離が見られた際には前述したピットフォールに留意する必要があると考えられた。

EUSにおいて癌の先進部との鑑別が困難なことが多い線維化に関しては、Tamegaiらの報告¹³⁾ではESD術中に線維化を評価することで、剥離不能なESD限界例を認識できるとされており、合併症の低減や、その時点でLECS(Laparoscopy and Endoscopy Cooperative Surgery)等への方針転換を再考する事が肝要と考えられた。

また本研究では通常白色光観察、インジゴカルミン色素散布拡大観察における、術前深達度診断の重要性を再認識した。今後は、今回検討を行った全症例において、頻度が高かった項目が多変量解析でも抽出されるかどうかを検証する必要がある。

結 論

V₁型Pit patternとNBI拡大観察によるT1a-b癌の鑑別診断ではピットフォール例が存在する。その診断精度を止揚するには、SM浸潤を示唆する通常所見を加味した動的観察、またESD術中の癌性および非癌性線維化の評価などの対策が必要と考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会:大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版 金原出版, 東京, 2014.
- 2) Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al : Colorectal tumors and pit pattern. *J Clin Pathol*, 47 : 880-885, 1994.
- 3) Fu KI, Sano Y, Kato S, et al : Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions : a prospective study. *Endoscopy*, 36 : 1089-1093, 2004.
- 4) Tanaka S, Haruma K, Nagata S, et al : Diagnosis of invasion depth in early colorectal carcinoma by pit pattern analysis with magnifying endoscopy. *Dig Endosc*, 13 : S2-5, 2001.
- 5) 和田祥城, 榎田博史, 工藤進英, 他 : 大腸病変のpit patternおよびvascular patternの診断能の比較. *内視鏡学会誌*, 54 : 1873-1882, 2012.
- 6) Wada Y, Kashida H, Kudo SE, et al : Diagnostic accuracy of pit pattern and vascular pattern analyses in colorectal lesions. *Dig Endosc*, 22 : 192-199, 2010.
- 7) Zhang JJ, Gu LY, Chen XY, et al : Endoscopic diagnosis of invasion depth for early colorectal carcinomas : a prospective comparative study of narrow-band imaging, acetic acid, and crystal violet. *Medicine (Baltimore)*, 94 : e528, 2015.
- 8) Fukuzawa M, Saito Y, Matsuda T, et al : Effectiveness of narrow-band imaging magnification for invasion depth in early colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 16 : 1727-1734, 2010.
- 9) Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, et al : Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol*, 27 : 10 : 33, 2010.
- 10) Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al : Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol*, 103 : 2700-2706, 2008.
- 11) Mukae M, Kobayashi K, Sada M, et al : Diagnostic performance of EUS for evaluating the invasion depth of early colorectal cancers. *Gastrointest Endosc*. 2015 Mar ; 81 (3) : 682-90.
- 12) Shimura T, Ebi M, Yamada T, et al : Magnifying chromoendoscopy and endoscopic ultrasonography measure invasion depth of early stage colorectal cancer with equal accuracy on the basis of a prospective trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12 : 662-668.e1-2, 2014.
- 13) 為我井芳郎, 岸原輝仁, 福長洋介, 他 : 線維化病変に対する大腸ESDのコツと対策. *日本消化器内視鏡学会雑誌*, 57 : 259-271, 2015.

(カラーはp. 2に掲載)

Pitfall of pit pattern diagnosis and magnifying endoscopy with narrow band imaging-Prediction of the depth of sub mucosal invasion for colorectal neoplasm

Hiroki Osumi ¹⁾	Yoshiro Tamegai ^{1)*}	Seita Kataoka ¹⁾	Shoichi Yoshimizu ¹⁾
Kenjiro Morishige ¹⁾	Myonchori Kim ¹⁾	Hiroataka Ishikawa ¹⁾	Teruhito Kishihara ¹⁾
Akiko Chino ¹⁾	Noriko Yamamoto ²⁾	Masahiro Igarashi ¹⁾	

Background : It is important for us to evaluate the depth of submucosal cancer invasion because there have been reports of significantly increased risk factors for lymph node metastasis of early colorectal cancers in cases where the lesions invaded the deep submucosa (depth of invasion $\geq 1,000 \mu\text{m}$: T1b). The aim of this study is to evaluate diagnostic accuracy in estimating the depth of submucosal invasion of colorectal cancer using both pit pattern and narrow band imaging(NBI) classifications, and to extract endoscopic features for misdiagnosis patients.

Patients and Methods : We enrolled the 522 patients who performed colorectal ESD from January 2,011 to December 2,014. Among them, 283 patients, 286 lesions (57.2%, 162 men, 42.8%, 121 women, Median age $\pm$ SD : 66 ± 11.3 years) that we could confirm type V_I pit pattern were enrolled for this study. We evaluated the ability of differential diagnosis between Tis-T1a (depth of invasion $< 1,000 \mu\text{m}$) and T1b cancer using type V_I pit pattern and NBI, and extract endoscopic features for misdiagnosis patients.

Results : In the relationship between type V_I pit pattern and the depth of invasion, sensitivity, speci-

ficity, and accuracy were 96.0%, 33.3%, and 88.1%, respectively. On the other hand in the relationship NBI and the depth of invasion, sensitivity, specificity, and accuracy were 89.4%, 32.3%, and 82.5%, respectively. Endoscopic features of misdiagnosis patients of type V_I mild were more than 30 mm in max diameter, depressed area, shrunk in size of villous component, constitutive of the focal fold, large nodule, expansiveness, and white spots. For the patients of type V_I severe, 5 patients had loss of dyeing and this was the factor of over diagnosis. The remaining 5 patients high frequency of endoscopic features were severe redness, elevation, depressed component, and the area of type V_I severe within 5 mm in diameter.

Conclusion : We should utilize the findings of the lesions invaded with deep submucosa in the white light and chromo-endoscopic observation and evaluate submucosal fibrosis of the cancer when we perform ESD.

¹⁾Department of Gastroenterology, ²⁾Pathology, Cancer Institute Hospital

*Corresponding author : yoshiro.tamegai@jfc.or.jp