

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591025

研究課題名(和文) 早期胃癌における粘液形質に基づいた組織形態形成の解析と画像強調内視鏡診断の展開

研究課題名(英文) Magnifying narrow-band imaging compared to morphogenesis in early gastric cancer on the basis of its mucin phenotype

研究代表者

小林 正明 (KOBAYASHI, Masaaki)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：50361902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ピロリ菌の除菌治療が行われた後に発見された早期胃癌50病変に対して、画像強調拡大内視鏡画像を表面微細構造と微小血管構築像について評価を行い、組織学的データとの関連性を非除菌症例と比較検討した。さらに、内視鏡治療前に前向きに除菌治療を行った早期胃癌に対して、除菌前後で、上記と同様に動的な関連性を検討し、国際誌に発表した。

また、NBI拡大観察による組織構築と粘液形質の関連性の解析には、表面微細構造の明瞭化のため切除標本をピオクタニンで染色し、デジタル実体顕微鏡を用いて評価した。通常の内視鏡検査および生検病理診断では鑑別の難しい胃腺腫と胃癌に限定して、画像強調拡大内視鏡画像を検討し論文報告した。

研究成果の概要(英文)：We confirmed that 44 % of the early gastric cancers that were detected after successful H. pylori eradication showed a gastritis-like appearance under narrow-band imaging with magnified endoscopy (NBI-ME), resembling adjacent noncancerous mucosa. In endoscopic surveillance of early gastric cancer, NBI-ME diagnosis of a gastritis-like appearance should be considered more carefully for patients that have undergone successful eradication, compared to patients without eradication therapy.

We also confirmed the efficacy of NBI-ME for detection of gastric phenotypes according to the proposed A-B classification system. NBI-ME has the advantage of visualizing the papillary (A type) or groove (AB type) microstructure, which are features of carcinomas with gastric or gastrointestinal phenotypes. Even if a gastric lesion is small and diagnosed as adenoma or borderline by forceps biopsy, we recommend clinical treatment to A type and AB type lesions.

研究分野：消化器内視鏡

キーワード：早期胃癌 画像強調内視鏡 ピロリ除菌 胃腺腫

1. 研究開始当初の背景

近年、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は病変の正確な切除を可能としたが、治療成績のさらなる向上のためには、診断精度のレベルアップが次の課題である。現在、NBI(narrow band imaging)を中心とした画像強調拡大内視鏡が最も有用と考えられ、微小血管構築像と表面微細構造を指標とした診断法が、世界をリードして日本国内で盛んに研究されている。

一方、本邦では、ピロリ菌除菌治療を受けた後に早期胃癌を発見する症例が増加している。従来、除菌により背景粘膜の炎症が改善し、内視鏡による癌の発見は容易になると考えられてきたが、実際には、除菌治療によって、むしろ画像強調拡大内視鏡診断が困難となる場合がある。我々は、既に早期胃癌の粘液形質に基づいた、新しいNBI拡大分類を報告し、個々の症例における所見の読影や解釈が容易となった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、早期胃癌における粘液形質に基づいた組織形態形成の解析と、それを踏まえた画像強調内視鏡診断の展開である。組織学的に多様な胃癌に対しては、画像強調拡大内視鏡を用いて癌の特性を見極める診断学が必要である。形質発現と組織構築の関連性を解明するため、特に、ピロリ菌の除菌前後のCDX2遺伝子発現の変化に伴う粘液形質と組織形態への影響に着目するとともに、粘液形質別に組織構築の拡大三次元解析を行い、形質を踏まえた早期胃癌に対する新しい画像強調観察法の確立を目指した。

また、除菌後胃癌における粘液形質や画像強調内視鏡像の特殊性を明確にすることができれば、効率的なサーベイランスの方法を提唱することができる。

3. 研究の方法

研究代表者および研究協力者によって、除菌後胃癌例(切除前の前向き除菌例を含む)を対象に、NBI拡大観察を行い、2点マーキング後にESDを行う。切除標本をデジタル実体顕微鏡にて、表面微細構造を高倍率3次元で観察する。研究分担者は、病理組織学的検索、免疫染色による粘液形質の評価、ホメオボックス遺伝子(CDX2)発現の評価を独立して行う。内視鏡・実体顕微鏡データと組織学的データを合わせて解析し、NBI拡大所見や組織構築像、粘液形質、CDX2について、除菌前後での動的な関連性も含めて明らかにする。これらの知見をもとに、胃癌の組織学的多様性に対応した画像強調拡大診断ストラテジーを確立する。

4. 研究成果

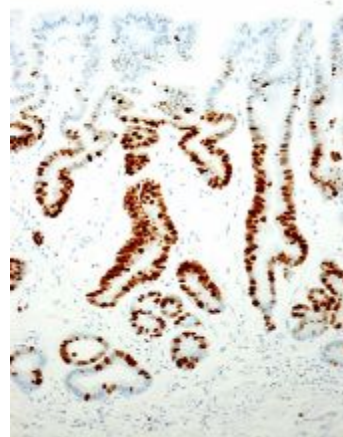
(1)除菌後胃癌の組織構築と拡大像

ピロリ菌除菌後に発見された早期胃癌の検討のため、除菌治療が行われた後に、発見

された早期胃癌 50 病変に対して研究代表者および研究協力者(3名)は、切除直前のNBI拡大内視鏡画像を、表面微細構造と微小血管構築像について評価を行った。研究分担者は、癌の組織型、分化度、異型度、深達度に加えて癌表層部の腺管構築や炎症細胞浸潤などの組織学的所見を規定の基準に従い、独立して検討した。組織学的データと内視鏡画像データとの関連性を、非除菌症例(50病変)と比較した。除菌後に発見された胃癌では、NBI拡大観察で、周囲胃炎粘膜に類似した「胃炎様所見」が特徴的であり、表面微細構造の多様性や不規則性に乏しく、周囲粘膜に類似した明瞭なwhite zoneを認めるものと定義した。表面微細構造は、乳頭顆粒状と腺管開口のいずれか、あるいは両者混在を示したが、微小血管の不整は乏しく不明瞭で、病変境界の診断困難であった。一方、Ki-67免疫染色の検討から、除菌後胃癌には、増殖細胞が最表層部で減少し、粘膜中層～深層に局在する表層分化のパターンを示す例が多いことが明らかとなった。



(NBI 拡大
内視鏡像)



(Ki-67
免疫染色)

検討の結果、「胃炎類似所見」を示し、診断困難であった病変は、除菌群で44%(22/50)、非除菌群で4%(2/50)に認められ、有意に($p < 0.001$)、除菌群で多い結果であった。また、多変量解析の結果、「胃炎類似所見」は表層分化所見と強固に関連していた(OR 22.7 95%CI 5.56-92.8 $p < 0.001$)。さらに、早期胃癌の内視鏡切除前に除菌療法を行うと、43%(10/23)で、不整が残る乳頭状構造を認め、「胃炎類似所見」の完成には6か月

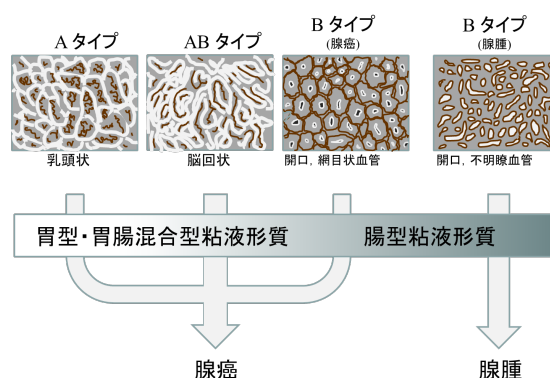
以上の経過が必要と推測された。以上の結果から、除菌成功後に発見された早期胃癌に対して正確な内視鏡診断を行うには、表面分化の所見を踏まえてNBI拡大観察を行うことが有用であると結論された。これらの内容をまとめた論文は国際誌に受理された。なお、当初の研究計画に入っていた、デジタル実態顕微鏡観察や超拡大内視鏡観察も実施し、表面微細構造や微小血管像の解析に有用な情報を得ることができた。粘液形質の解析では、除菌後胃癌の中には胃型優位も、腸型優位も存在し、組織構築との関連性は、除菌に関わらず認められた。CDX2発現は除菌によりほとんど影響されなかった。

この研究から得られた成果は、ピロリ菌除菌治療が保険収載された本邦において、今後臨床で重要な意義を持つことから、インパクトが大きかった。除菌後の内視鏡観察は慎重に行う必要があることを啓蒙する目的で、海外並びに国内の学会で発表を行った。今後は、どのような症例で、「胃炎類似所見」を示す胃癌が多いのか、その予測因子はないのか、などについて検討を加えて、より臨床に有益な報告をする予定である。

(2) 拡大観察による胃腫瘍の組織構築と粘液形質との関連性

検討対象を、通常の内視鏡検査では鑑別の難しい胃腺腫と胃癌に限定して、論文を作成した。術前の生検で、腺腫または境界病変と診断された155病変を対象とし、我々が既に報告したA-B分類を用いて、拡大内視鏡像を評価し、組織型、組織異型度、粘液形質との関連性を検討した。Aタイプは、乳頭顆粒状の微細表面構造を呈するもので、胃型粘液形質を示し、Bタイプは、腺管開口を示すもので、腸型粘液形質を示す。両者の中間あるいは混在するABタイプは、胃腸混合型の粘液形質に対応することが、早期胃癌の検討で確認されていた。ほとんどの通常型腺腫は、腸型粘液形質を示すことから、Bタイプの微細構造を示すと推測され、それ以外のA、ABタイプは、胃型成分を有し、胃癌である可能性が予測された。検討結果は予想に違わず、ESD後の最終病理診断は、A、ABタイプの病変は99%(81/82)で腺癌であった。Bタイプの病変は40%(29/73)で腺腫、60%(44/73)で癌の診断であった。よって、AまたはABタイプを観察した際には、感度65%、特異度97%、正診率71%で癌の診断が可能であった。また、胃型あるいは胃腸型の粘液形質をA、ABタイプの病変の84%(31/37)、腸型粘液形質をBタイプの腺腫、癌の91%(21/23)に認めたことから、生検で診断が難しい病変であっても、組織型、組織構築、粘液形質には、胃癌と同様の関連性が存在することが確認できた。以上の検討から、NBI拡大観察は、胃腺腫、胃癌の粘液形質判定に有用であり、特に腺腫様の病変の中から、治療対象とすべき胃型および胃腸型の早期胃癌を識別することができる結論

した。これらの内容は、電子ジャーナルに掲載され、無料でアクセス可能である。



従来から生検で腺腫と診断された病変に対する治療方針には一貫性がなく、経過観察する施設もあれば、直ちに切除を選択する施設もあった。これは、生検組織診断の限界が原因と考えられ、術前生検では腺腫を疑われた病変の多くが、治療後は癌と診断されることが少なくなかった。今回の研究から、NBI拡大観察を行うことで、腫瘍の粘液形質の判定が可能であり、細胞異型が低くとも悪性度が高い胃型形質、胃腸混合型形質を示す病変を内視鏡的に診断できることが確認された。よって、生検で良性が疑われても、NBI拡大観察で、乳頭顆粒状～脳回状の微細構造を認めた場合は、積極的に切除を検討するべきと考える。尚、この研究では、拡大内視鏡初学者の診断精度についても検討を加えているが、初学者であっても、短時間のレクチャーによって、A、ABタイプの微細構造の鑑別が可能であったため、このA-B分類は利用しやすいものとする。

今後の展望としては、これらの臨床的対応の妥当性を、前向きに検討して実証することを考慮している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, Mizuno K, Takeuchi M, Ajioka Y. Assessment of gastric phenotypes using magnifying narrow-band imaging for differentiation of gastric carcinomas from adenomas. *Gastroenterol Res Pract*. 査読有 2014;274301. doi: 10.1155/2014/274301

Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, Mizuno K, Takeuchi M, Sato Y, Ajioka Y, Aoyagi Y. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 査

読有 2013;48(12):1332-1342. doi:
10.1007/s00535-013-0764-7.

〔学会発表〕(計 8 件)

小林正明, 佐藤祐一, 寺井崇二. *H. pylori* 除菌後に発見された早期胃癌の NBI 拡大内視鏡診断. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015. 5. 30. 名古屋国際会議場 (愛知県, 名古屋市)

小林正明, 佐藤祐一, 渡邊玄. *H. pylori* 除菌後に発見された早期胃癌の検討. 第 101 回日本消化器病学会総会, 2015. 4. 23. 仙台国際センター (宮城県, 仙台市)

小林正明, 佐藤祐一, 渡邊玄. 除菌後胃癌における診断困難要因の検討. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 2014. 5. 15. 福岡国際会議場 (福岡県, 福岡市)

小林正明, 橋本哲, 佐藤祐一. 内視鏡治療後異時性病変に対する除菌治療の影響. 第 86 回日本胃癌学会総会, 2014. 3. 21. パシフィコ横浜 (神奈川県, 横浜市)

Kobayashi M, Mizuno K, Takeuchi M, Hashimoto S, Ajioka Y, Aoyagi Y. Assessment of gastric phenotype using magnifying narrow-band imaging for differentiation of gastric carcinoma from adenoma by less-experienced endoscopists. 21st UEGW, 2013. 10. 14. Berlin (Germany)

Kobayashi M, Takahashi K, Nishikura K, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Ajioka Y, Aoyagi Y. Use of magnifying narrow-band imaging to differentiate gastric adenoma from carcinoma on the basis of mucin phenotype. ASGE, 2013. 5. 18. Orlando (USA)

Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, Mizuno K, Takeuchi M, Sato Y, Ajioka Y, Aoyagi Y. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. ASGE, 2013. 5. 18. Orlando (USA)

小林正明, 佐藤祐一, 成澤林太郎, 青柳豊. *H. pylori* 除菌後に発見された早期胃癌症例の検討. 第 18 回日本ヘリコバクター学会学術集, 2012. 6. 29. 岡山コンベンションセンター (岡山県, 岡山市)

〔図書〕(計 1 件)

拡大内視鏡研究会. 日本メディカルセンター. 拡大内視鏡, 極限に挑む. 2014. 252(85-90)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 正明 (KOBAYASHI, Masaaki)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号: 5 0 3 6 1 9 0 2

(2) 研究分担者

西倉 健 (NISHIKURA, Ken)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 3 0 2 7 2 8 1 8

渡邊 玄 (WATANABE, Gen)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号: 2 0 3 4 5 5 2 3

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

竹内 学 (TAKEUCHI, Manabu)
橋本 哲 (HASHIMOTO, Satoru)
水野 研一 (MIZUNO, Ken-ichi)