

Fig. 1 Histopathology of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LSPS). **a, b** The pancreatic acinar structure is replaced by fibrosis with lymphoplasmacytic infiltration. Obliterative phlebitis is observed adjacent to an intact artery (hematoxylin and eosin (H&E); bars **a** 500 μ m, **b** 50 μ m). **c** Numerous plasma cells show positive immunoreactivity for IgG4 (**C**); bar 50 μ m

6.0.3 software); A *P*-value of <0.05 was considered significant.

Results

Demographics and presentation

Table 1 summarizes the clinical features of the 14 patients (12 men, 2 women), who underwent both EUS-FNA and

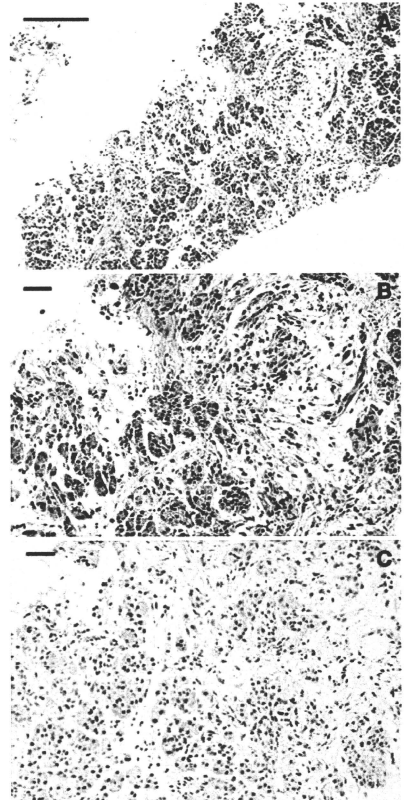


Fig. 2 Histopathology of idiopathic chronic pancreatitis (ICP). **a, b** The pancreatic acinar structure is replaced by fibrosis with little lymphoplasmacytic infiltration. Obliterative phlebitis is not observed (H&E; bars **a** 200 μ m, **b** 50 μ m). **c** No IgG4 (**C**)-positive plasma cells are apparent; bar 50 μ m

EUS-TCB for suspected AIP. The patients ranged in age from 41 to 76 years (median 67 years). Serum levels of total γ -globulin (normal levels <2.0 g/dl) and IgG (normal levels <1,800 mg/dl) were elevated in five and six patients, respectively. IgG4 levels were elevated (≥ 135 mg/dl) in 10 patients and normal in the other four patients. Two of the 14 patients were positive for auto-antibodies. ERCP showed diffuse irregular narrowing of the MPD in ten patients and segmental narrowing of the MPD that met

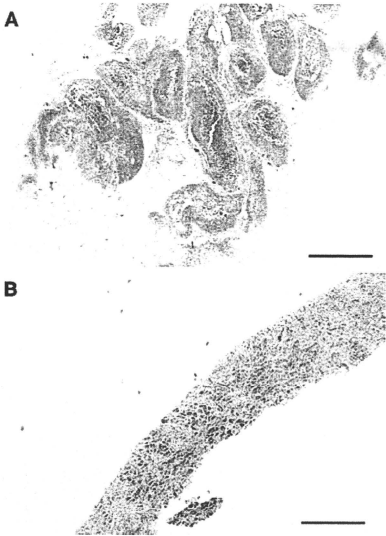


Fig. 3 Comparison of pancreatic tissue obtained by EUS-FNA and EUS-TCB. Most tissue samples obtained by EUS-FNA are small, making conclusive diagnosis of AIP difficult (a). Conversely, EUS-TCB allows preservation of tissue architecture and histological examination (b). Bars 500 µm

criterion 1 of the revised Japanese criteria in two other patients. One patient showed a focal stricture of the MPD that did not fulfill the criterion 1. Pancreatography was unavailable in one patient because a biliary metal stent had been placed after misdiagnosis of unresectable PC at the previous hospital. Of these 14 patients, eight were diagnosed as AIP according to the revised Japanese criteria, and the other six were diagnosed as pancreatitis of other etiologies (Table 1).

EUS-guided fine needle aspiration

The EUS-FNA specimens were adequate for cytology in all 14 patients. EUS-FNA showed negative cytological results for PC in all patients. The EUS-FNA specimens were adequate for additional histological evaluation in six of 14 cases (43%), while the FNA specimens did not yield an adequate tissue core for histological diagnosis (Fig. 3a) in the remaining eight patients (Table 2). Among the eight patients with AIP, the results of EUS-FNA were reported as probable LPSP in three, normal in one, and inconclusive

in four patients. Among the six patients with non-autoimmune pancreatitis, the results of EUS-FNA were reported as probable LPSP in one, ICP in one, and inconclusive in four patients.

EUS-guided trucut biopsy

Pancreatic tissue specimens were successfully obtained by EUS-TCB in all 14 patients. All pancreatic biopsies had preserved tissue architecture and permitted a histological review (Fig. 3b). A dense lymphoplasmacytic infiltration was present in every case (Table 3). Nine of the 14 patients showed abundant IgG4-positive plasma cells, while obliterative phlebitis was found in five patients. Although neutrophil infiltration was observed in three patients, none of the 14 patients showed GEL which is a characteristic feature of IDCP [4, 7]. Dense fibrosis, representing storiform fibrosis, was apparent in 13 of the 14 patients.

Among the eight patients diagnosed with AIP according to the first two criteria, four patients had definite LPSP (Fig. 1) and four had probable LPSP on EUS-TCB. By contrast, one of the six patients with non-autoimmune pancreatitis was diagnosed with definite LPSP, two were probable LPSP, and three were ICP (Fig. 2). IgG4 immunostaining yielded positive results in all five patients who showed the full spectrum of LPSP changes and was also positive in four of the six patients with probable LPSP. None of the three patients who showed pathological ICP had IgG4-positive cells. In our study, 11 of 14 patients showed LPSP (five definite, six probable), but no patient was diagnosed with IDCP.

Table 4 summarizes a comparison of EUS-FNA and EUS-TCB for the diagnosis of LPSP. Although 6 of 14 samples obtained by EUS-FNA were diagnostic, more than half of the samples were inconclusive. On the other hand, all samples obtained by EUS-TCB were diagnostic. All eight patients clinically diagnosed with AIP were diagnosed as having definite or probable LPSP by EUS-TCB. Conversely, among the 6 patients diagnosed with non-autoimmune pancreatitis, three had definite or probable LPSP on EUS-TCB and three were diagnosed with ICP. The sensitivity of EUS-TCB for diagnosing LPSP (100%) was significantly higher than that of EUS-FNA (36%; $P = 0.004$). The specificity of EUS-TCB (100%) tended to be higher than that of EUS-FNA (33%; $P = 0.0833$). The diagnostic accuracy of EUS-TCB (100%) was significantly higher than that of EUS-FNA (36%; $P = 0.0006$).

EUS-FNA and TCB for focal pancreatitis and pancreatic cancer

The EUS-FNA specimens were adequate for cytology and positive for PC in all 14 patients. The EUS-FNA specimens were adequate for additional histological evaluation in 12

Table 1 Patients characteristics

Case	Irregular MPD narrowing	γ -Globulin (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)	Auto antibodies	Clinical diagnosis	
1	72/M	Diffuse	1.6	1,823	366	(-)	AIP
2	76/M	Diffuse	1.8	1,604	227	(-)	AIP
3	58/M	Segmental	1.4	1,355	201	(-)	AIP
4	76/M	Diffuse	1.7	1,652	495	(-)	AIP
5	70/M	Diffuse	3.0	3,180	223	(-)	AIP
6	59/M	Diffuse	3.5	3,650	1,550	(-)	AIP
7	75/M	Diffuse	3.9	4,091	1,070	(+)	AIP
8	41/F	Diffuse	1.3	1,545	414	(+)	AIP
9	68/M	N/A ^a	2.4	2,346	640	(-)	Other
10	66/M	Focal	2.1	2,060	342	(-)	Other
11	55/F	Diffuse	1.5	1,404	127	(-)	Other
12	62/M	Segmental	1.2	1,449	93	(-)	Other
13	68/M	Diffuse	0.9	1,156	65	(-)	Other
14	62/M	Diffuse	1.2	1,318	79	(-)	Other

^a Placement of metal stent due to misdiagnosis of pancreatic cancer at the previous hospital

Table 2 Histological features obtained by EUS-FNA

Case	Clinical diagnosis	Histological diagnosis	LP infiltrate	IgG4 (+)ve plasmacytes	Neutrophils	GEL	Storiform fibrosis	Obliterative phlebitis
1	AIP	Normal	±	-	-	-	-	-
2	AIP	Inconclusive	IN	IN	-	IN	IN	IN
3	AIP	Probable LPSP	++	+	-	-	+	-
4	AIP	Inconclusive	IN	IN	IN	IN	IN	IN
5	AIP	Inconclusive	IN	IN	IN	IN	IN	IN
6	AIP	Inconclusive	IN	IN	IN	IN	IN	IN
7	AIP	Probable LPSP	++	-	-	-	+	-
8	AIP	Probable LPSP	+	-	-	IN	+	-
9	Other	Probable LPSP	+	+	-	-	+	-
10	Other	Inconclusive	+	IN	IN	IN	±	IN
11	Other	Inconclusive	+	-	-	IN	+	-
12	Other	Inconclusive	IN	IN	IN	IN	IN	IN
13	Other	Inconclusive	IN	IN	IN	IN	IN	IN
14	Other	ICP	+	-	+	-	+	-

LP lymphoplasmacytes, GEL granulocytic epithelial lesion, ICP idiopathic chronic pancreatitis, IN inconclusive

of 14 cases. Among 12 patients with PC, EUS-FNA showed cancer cells in eight patients and atypical cells in four patients. By contrast, EUS-TCB specimens were adequate for histological evaluation in 11 patients, while the TCB specimens did not yield an adequate tissue core for histological diagnosis in the remaining three patients. Among 11 patients, 10 had cancer cells, and one had atypical cells. Table 5 summarizes diagnostic performance of EUS-FNA and TCB for differential diagnosis of focal pancreatic mass. Overall diagnostic accuracy was not different between EUS-FNA and TCB ($P = 0.3683$). However, for diagnosis of pancreatitis, the sensitivity of EUS-TCB (100%) tended to be higher than that of EUS-FNA (33%; $P = 0.0833$). By contrast, the specificity of

EUS-FNA (100%) was higher than that of EUS-TCB (71%; $P = 0.0308$).

Complications

No complications such as gastrointestinal bleeding, perforation or acute pancreatitis were encountered with either EUS-FNA or EUS-TCB.

Discussion

With recent advances and the proposal of several diagnostic criteria for AIP in various countries, most cases of

Table 3 Histological features obtained by EUS-TCB

Case	Clinical diagnosis	Histological diagnosis	LP infiltrate	IgG4 (+)ve plasmacytes	Neutrophils	GEL	Storiform fibrosis	Obliterative phlebitis
1	AIP	Definite LPSP	++	+	-	-	++	+
2	AIP	Definite LPSP	++	+	+	-	++	+
3	AIP	Definite LPSP	++	+	-	-	++	+
4	AIP	Definite LPSP	++	+	-	-	++	+
5	AIP	Probable LPSP	++	+	-	-	++	-
6	AIP	Probable LPSP	++	-	-	-	+	-
7	AIP	Probable LPSP	++	+	-	-	++	-
8	AIP	Probable LPSP	++	+	-	-	++	-
9	Other	Definite LPSP	++	+	-	-	++	+
10	Other	Probable LPSP	++	+	-	-	±	-
11	Other	Probable LPSP	++	-	-	-	++	-
12	Other	ICP	++	-	-	-	+	-
13	Other	ICP	+	-	+	-	+	-
14	Other	ICP	+	-	+	-	+	-

LP lymphoplasmacytes, GEL granulocytic epithelial lesion, ICP idiopathic chronic pancreatitis

Table 4 Comparison of EUS-FNA and -TCB to clinical features

Case	Imaging	Serology	Imaging/Serology	FNA histological diagnosis	TCB histological diagnosis	Final diagnosis
1	(+)	(+)	(+)	Normal	d-LPSP	AIP
2	(+)	(+)	(+)	Inconclusive	d-LPSP	AIP
3	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	d-LPSP	AIP
4	(+)	(+)	(+)	Inconclusive	d-LPSP	AIP
5	(+)	(+)	(+)	Inconclusive	p-LPSP	AIP
6	(+)	(+)	(+)	Inconclusive	p-LPSP	AIP
7	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
8	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
9	(-) ^a	(+)	(-)	p-LPSP	d-LPSP	AIP
10	(-)	(+)	(-)	Inconclusive	p-LPSP	AIP
11	(+)	(-)	(-)	Inconclusive	p-LPSP	AIP
12	(+)	(-)	(-)	Inconclusive	ICP	ICP
13	(+)	(-)	(-)	Inconclusive	ICP	ICP
14	(+)	(-)	(-)	ICP	ICP	ICP

^a Placement of metal stent at the previous hospital; d-LPSP, definite LPSP; p-LPSP, probable LPSP

AIP are diagnosed based on a combination of pancreatic imaging and laboratory data [11, 12]. However, with increasing experience, it has been seen that some patients with AIP do not fulfill both the typical imaging and laboratory features [20]. In these patients, the biggest problem is how to distinguish AIP from PC and achieve a conclusive diagnosis of AIP, as has been emphasized by the revised Japanese criteria. AIP can be defined as chronic inflammatory changes of the pancreas due to autoimmune mechanisms [2, 3]. AIP occasionally mimics PC, both clinically and radiologically. Therefore many patients with AIP have undergone pancreatectomy based on a misdiagnosis of PC [18, 19].

EUS-FNA is an established and widely used technique to evaluate pancreatic masses. EUS-FNA safely provides high diagnostic accuracy, ranging from 60% to 90% for pancreatic neoplasms. EUS-FNA is a sensitive method for diagnosing PC, but, lymphoma, mesenchymal tumors, well-differentiated or highly desmoplastic pancreatic neoplasms are difficult to diagnose by using cytology alone [21, 22]. Deshpande et al. reported that FNA cytology can suggest a diagnosis of AIP in addition to excluding the possibility of carcinoma [9]. However, the presence of abundant IgG4-positive plasmacytes in the pancreas is not a specific finding for AIP [23], despite the high sensitivity of serum IgG4 in diagnosing AIP. Tissue samples collected

Table 5 Comparison of diagnostic performance of EUS-FNA and -TCB in focal pancreatic mass

	EUS-FNA	EUS-TCB	<i>P</i> value
Final diagnosis			
Pancreatitis (<i>n</i> = 3)	1/3	3/3	
LPSP (<i>n</i> = 2)	1/2	2/2	
ICP (<i>n</i> = 1)	0/1	1/1	
PC (<i>n</i> = 14)	14/14	10/14	
Sensitivity ^a	33%	100%	0.0833
Specificity ^a	100%	71%	0.0308
Accuracy ^a	88%	76%	0.3683

ICP idiopathic chronic pancreatitis, PC pancreatic cancer

^a Sensitivity, specificity and accuracy for diagnosis of pancreatitis

via FNA do not have a preserved tissue architecture, which most pathologists consider as necessary for the diagnosis of AIP. The small tissue sample obtained by EUS-FNA is usually insufficient for a conclusive diagnosis of AIP.

TCB of solid lesions arising in soft tissue, breast, lung, lymph node, liver, kidney, adrenal, spleen, prostate and other sites is a safe, accurate, and established method [15]. EUS-TCB needle is a 19-gauge needle with a tissue tray and a sliding sheath that permits collection of a histological core. Levy et al. studied a small number of patients with AIP and reported that EUS-TCB is safe, and may provide a sufficient tissue sample for a histological diagnosis of AIP [15]. In our study, the sample obtained by EUS-FNA was inadequate for a histological evaluation in more than half of the cases (8 of 14), whereas all tissue samples obtained by TCB were sufficient for histological review. Of the six cases diagnosed as non-autoimmune pancreatitis, three showed LPSP (one definite, two probable). Our results thus confirmed that EUS-TCB is superior to FNA for diagnosing AIP.

According to the HISORt criteria, the characteristic histological finding, (1) full spectrum of changes of LPSP or (2) lymphoplasmacytic infiltrate with storiform fibrosis showing abundant (≥ 10 cells/hpf) IgG4 positive cells, is solely diagnostic for AIP [13]. Our results showed that EUS-TCB, not FNA, can provide the histological diagnosis of AIP regardless of imaging or serological findings.

Bang et al. [24] reported that transabdominal ultrasound-guided core biopsy may not provide enough tissue to evaluate the characteristic histopathological features of AIP. In their study, although all surgically resected specimens (4/4) of AIP patients showed a full spectrum of LPSP, histological examination with transabdominal ultrasound-guided core biopsy specimens found LPSP (equivalent to definite LPSP in our study) in only 5 of 19 AIP patients (26%). They also reported that nine of the other 16 patients lacking full-spectrum LPSP showed both

lymphoplasmacytic infiltration and loose fibrosis without obliterative phlebitis (equivalent to probable LPSP in our study). By contrast, five (45%) of 11 patients in our study who were finally diagnosed with AIP showed full-spectrum LPSP, and the other six patients showed probable LPSP.

EUS-TCB is technically difficult when the lesion is located in the pancreatic head, as the scope angulation while imaging the pancreatic head does not allow easy passage of the TCB needle. All EUS-TCB samples were obtained from the pancreatic body in this study. Conversely, EUS offers superior resolution and can improve the accuracy of lesion targeting. Furthermore, EUS showed the diffuse hypoechoic lesion in most cases of AIP even CT or transabdominal US had only demonstrated focal or segmental lesion [25]. For example in patients 3, 10 and 12, in whom ERCP and CT showed only focal or segmental lesions, EUS revealed diffuse pancreatic lesions. In these cases, transgastric EUS-TCB was performed after exclusion of pancreatic head cancer by transduodenal EUS-FNA. The complication rate associated with US-guided transabdominal pancreatic biopsy is comparable to that for EUS-FNA, at 0–5%, although Matsubara et al. [26] recently reported a complication rate of 21.4% for US-guided biopsy. By contrast, several authors have mentioned that the safety of EUS-TCB is comparable to that of EUS-FNA [27–29]. No complications such as bleeding or acute pancreatitis were encountered in our series. Moreover, EUS-TCB as well as EUS-FNA offer the advantage of a shorter needle tract and might result in a lower frequency of peritoneal seeding, as compared to percutaneous image guided biopsies. Micames et al. [30] reported that the risk of peritoneal seeding was significantly lower with EUS-FNA (2.2%) than with ultrasound-guided transabdominal FNA (16.3%), and concluded that EUS-FNA should be the preferred method for obtaining tissue diagnosis in PC, particularly in patients with potentially resectable disease. The complication rate of EUS-TCB is comparable to that of EUS-FNA. The actual frequency of peritoneal dissemination by EUS-TCB in patients with PC has not been established. According to our data, although EUS-FNA alone could provide accurate diagnosis of PC, EUS-TCB is essential for the histological assessment of LPSP. These results indicate that the sequential sampling strategy, involving EUS-FNA first, followed by EUS-TCB when on-site cytologic examination is negative for PC in case of suspected AIP, is a reasonable diagnostic algorithm. This sequential sampling strategy results in fewer needle passes, and may reduce the incidence of peritoneal dissemination in patients with PC.

IDCP is frequently complicated with ulcerative colitis or Crohn's disease in younger patients. However, the true incidence of IDCP is still unclear in Japanese patients. Cases 12, 13 and 14 were compatible with criterion 1

without fulfillment of criterion 2. In these cases who did not have concomitant ulcerative colitis or Crohn's disease, typical findings of not only LPSP but also IDCP such as GEL [4, 7] were not observed in the tissue samples obtained by EUS-TCB. As GEL is patchy lesion, one possibility in these cases is sampling error. Another possibility is the existence of as yet undefined idiopathic chronic pancreatitis, other than LPSP or IDCP, with typical imaging findings of AIP.

In conclusion, despite the technical limitations of existing EUS-TCB needles in the duodenum, EUS-TCB is an accurate and safe procedure for the diagnosis of AIP. EUS-TCB can serve as a rescue technique in cases of AIP lacking typical imaging or serological findings. Furthermore, EUS-TCB can provide histological diagnosis of AIP regardless of imaging or serological findings. Considering the risk of peritoneal dissemination, a sequential strategy, involving EUS-FNA first, followed by EUS-TCB, is a rational diagnostic algorithm.

Acknowledgments We are deeply indebted to Mr. K Ishida (Aichi Cancer Center Hospital) for his expertise in histochemistry. This work was supported by the grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare (to NM and KY), Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (to NM and SBHK), Pancreas Research Foundation of Japan (to NM), and The Japanese Foundation for Research and Promotion of Endoscopy (to NM).

References

- Otsuki M. Autoimmune pancreatitis: a message from Japan. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl 18):1–5.
- Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2670–6.
- Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *Jop.* 2005;6:89–96.
- Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1119–27.
- Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas.* 2003;27:14–9.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut.* 2003;52:683–7.
- Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004;445:552–63.
- Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2005;40:1013–23.
- Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1464–71.
- Wiersema MJ, Levy MJ, Harewood GC, Vazquez-Sequeiros E, Jondal ML, Wiersema LM. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:275–8.
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41:626–31.
- Kim Mh, Kwon S. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl 18):42–9.
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010–6.
- Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2008;43:403–8.
- Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:467–72.
- Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:76–9.
- Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2004;29:167–8.
- Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:129–37. Discussion 137–9.
- Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol.* 2003;27:110–20.
- Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl 18):32–8.
- Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, Wang KK, Clain JE, Wiersema MJ. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:485–91.
- Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:184–90.
- Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol.* 2007;20:23–8.
- Bang SJ, Kim MH, Kim do H, Lee TY, Kwon S, Oh HC, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas.* 2008;36:84–9.
- Hoki N, Mizuno N, Sawaki A, Tajika M, Takayama R, Shimizu Y, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2009;44:154–9.
- Matsubara J, Okusaka T, Morizane C, Ikeda M, Ueno H. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications. *J Gastroenterol.* 2008;43:225–32.
- Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, Roberts S, Wildi S, Hawes RH, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2004;36:397–401.

28. Gines A, Wiersema MJ, Clain JE, Pochron NL, Rajan E, Levy MJ. Prospective study of a Trucut needle for performing EUS-guided biopsy with EUS-guided FNA rescue. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:597–601.
29. Itoi T, Itokawa F, Sofuni A, Nakamura K, Tsuchida A, Yamao K, et al. Puncture of solid pancreatic tumors guided by endoscopic ultrasonography: a pilot study series comparing Trucut and 19-gauge and 22-gauge aspiration needles. *Endoscopy.* 2005; 37:362–6.
30. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:690–5.

主 題

未分化型胃粘膜内癌に対するESDの成績と長期予後

小山 恒 男¹⁾ 友 利 彰 寿 高 橋 亜 紀 子
北 村 陽 子 堀 田 欣 一 宮 田 佳 典

要旨 3年以上の予後を判定するために、2000年1月～2005年9月に胃ESDが施行された未分化優位型粘膜内癌25例の治療成績を検討した。年齢中央値68歳(36～86歳)、腫瘍径中央値20mm(6～43mm)、観察期間中央値54か月(31～98か月)であった。未分化型適応拡大病変を潰瘍陰性、20mm以下の粘膜内癌と定義すると、この群に属する症例は7例で、他の18例は適応外病変であった。適応外病変のうち8例は潰瘍瘢痕合併例で、他の10例は潰瘍瘢痕非合併腫瘍径21mm以上例であった。偶発症はなく、一括切除率は96%(24/25)、一括完全切除率は80%(20/25)であった。また、適応拡大群(潰瘍非合併、20mm以下)の一括完全切除率は100%(7/7)であった。一括完全切除20例中1例は腫瘍径35mm大の適応外病変であり外科切除が追加されたが、遺残、転移はなかった。他の19例は経過観察されたが、観察期間中央値54か月にて局所再発は認められなかった。不完全切除となった5例中3例に外科手術が施行され、1例に1群リンパ節転移を認めた。残りの2例は経過観察となったが、局所再発は認められなかった。本研究はretrospectiveで観察期間は54か月と短い、適応拡大群に再発、現病死はなく、未分化型癌への適応拡大の妥当性が評価された。

Key words: 胃癌 未分化型癌 粘膜内癌 ESD 長期予後

はじめに

Gotodaら¹⁾は胃癌外科切除例のリンパ節転移率を検討した結果、潰瘍(UL)を合併せず、腫瘍径2cm以下で粘膜内に限局した未分化型胃癌145例中にリンパ節転移陽性例はなかったと報告した。したがって、この群にまで内視鏡治療の適応を拡大しえる可能性がある²⁾。しかし、95%信頼区間が0～2.6%と最大値が1%を超えていたため、やはり未分化型癌は適応拡大から除くべきという意見もある。未分化型癌への内視鏡治療適応拡大が可能か否かを明らかにするためには、多数例を用いたprospective studyが必要であるが、prospective studyの結果が得られるには少なくと

も10年近い歳月が必要である。そこで、本稿では次善の策として、未分化型粘膜内癌に対するESD(endoscopic mucosal resection)の治療成績をretrospectiveに検討した。

対象と方法

少なくとも3年以上の予後を判定するために、対象を2000年1月～2005年9月に胃ESDが施行された症例とした。同時期にESDが施行された未分化優位型粘膜内癌は25例であり、これらの短期成績と長期予後を検討した。退院後のfollow upは原則として年1～2回のCT、または腹部超音波検査とし、一括完全切除例では年1回、非一括完全切除例では半年ごとの内視鏡検査を行った。なお、本研究では全例の予後調査が可能であった。

1) 佐久総合病院胃腸科
(☎ 384-0301 佐久市臼田197)

Table 1 Characteristics

Gender	
Male	14
Female	11
Age	68 y.o. (36~86)
Tumor size (median)	20 mm (6~43)
Tumor size	
20 mm or less	13
21 mm or more	12
Ulcer	
(+)	8
(-)	17
Observation period	54 months (31~98)

患者背景を Table 1 に示す。年齢中央値 68 歳 (36~86 歳)、腫瘍径中央値 20 mm (6~43 mm)、観察期間中央値 54 か月 (31~98 か月) であった。未分化型適応拡大病変を、潰瘍陰性、20 mm 以下の粘膜内癌と定義すると、この群に属する症例は 7 例で、他の 18 例は適応外病変であった。適応外病変のうち 8 例は潰瘍瘢痕合併例で、他の 10 例は潰瘍瘢痕非合併腫瘍径 21 mm 以上例であった。なお、一括完全切除とは、一括切除かつ側方断端および深部断端陰性と定義した。

結 果

1. 偶発症

穿孔を来した症例はなく、手技を中断せざるをえない出血例はなかった。また、輸血や緊急止血術を要した後出血例もなかった。

2. 一括切除率と一括完全切除率

一括切除率は 96% (24/25) で、分割切除 1 例は潰瘍瘢痕を合併し、剝離時に分割となった症例であった。本例は潰瘍を合併した適応外病変であったが、84 歳と高齢で、腫瘍径が 7 mm と小病変であったため、潰瘍底に APC (argon plasma coagulation) 焼灼を追加施行し経過観察とした。術後 4 年が経過したが、無再発生存中である。

一括切除 24 例中 4 例が側方断端陽性であり、一括完全切除率は 80% (20/25) であった。側方断端陽性の原因は、術前の側方進展範囲診断の誤り (IIb 進展範囲の誤診) であった。4 例中 3 例は腫瘍径が 20 mm を超えていたため適応外と判断し、追加外科治療を施行した。3 例ともに粘膜内

遺残を認め、1 例にリンパ節転移を認めた (症例 2)。他の 1 例は 77 歳と高齢で心疾患の合併があり、腫瘍径が 17 mm 大であったため APC 焼灼を加え経過観察としたが、術後 5 年 10 か月無再発生存中である。

3. 腫瘍径別の一括完全切除率

腫瘍径 20 mm 以下の未分化型癌は 13 例で、一括完全切除率は 85% (11/13) であった。一方、腫瘍径 21 mm 以上では 12 例中 3 例が側方断端陽性であり、一括完全切除率は 75% (9/12) であった。

4. 潰瘍有無別の一括完全切除率

潰瘍陽性癌の一括完全切除率は 75% (6/8) であった。不完全切除の原因は、分割切除 1 例、側方断端陽性 1 例であった。一方、潰瘍陰性癌 17 例では一括完全切除率 82% であり、不完全切除の原因は 3 例とも側方断端陽性であった。

5. 適応別の一括完全切除率

適応拡大群 (潰瘍非合併、20 mm 以下) の一括完全切除率は 100% (7/7) であった。一方、適応外群の一括完全切除率は 72% と低く、非完全切除原因は、分割切除 1 例、側方断端陽性 4 例であった。

6. 局所再発

一括完全切除 20 例中 1 例は腫瘍径 35 mm 大の適応外病変であり外科切除が追加されたが、遺残、転移はなかった。他の 19 例は経過観察されたが、観察期間中央値 54 か月にて局所再発は認められなかった。不完全切除となった 5 例中 3 例に外科手術が施行され、残りの 2 例は経過観察となったが、局所再発は認められなかった。したがって、局所再発率は 0% であった。

7. リンパ節・遠隔転移率

不完全切除であった 3 例に外科治療を追加し、1 例に 1 群リンパ節転移を認めた (症例 2)。他の 22 例は観察期間中央値 54 か月でリンパ節転移、遠隔転移は 1 例もみられなかった。

8. 死亡原因

現病死は認められなかったが、適応拡大群の 1 例が EDS の 31 か後に悪性リンパ腫にて死亡された。

9. 生存率

Fig. 1 に Kaplan-Meier 法による生存曲線を提示

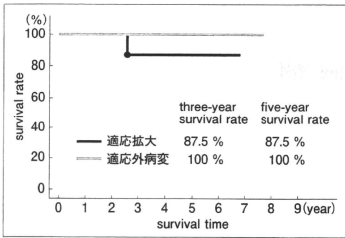


Fig. 1 Overall survival after gastric ESD.

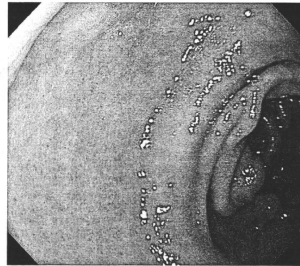


Fig. 2 [Case 1] Endoscopy revealed a flat white lesion at the lesser curvature of the antrum.

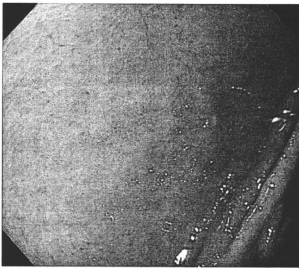


Fig. 3 [Case 1] Endoscopy showed a tiny flat white lesion.



Fig. 4 [Case 1] Endoscopy after indigo carmine staining showed a flat protuberant lesion with a slightly irregular surface. However, the lateral extension was still unclear.

する。現病死はなく他病死は適応拡大群の1例のみであった。適応拡大群の他病死を含む3年生存率は87.5%，5年生存率も87.5%であった。

症例

〔症例1〕患者は、42歳、男性。適応拡大、一括完全切除例。

前庭部小彎に褪色調の平坦病変を認めた。通常観察では表面平滑でその境界は不明瞭であった(Fig. 2)。近接拡大すると内部には発赤調のvilli様構造が認められ、生検による再生上皮を伴っていると診断した(Fig. 3)。インジゴカルミン撒布では、同病変は平坦隆起性病変として認識され、その表面にはやや粗大な顆粒を認めたが、病変境

界はやはり不明瞭であった(Fig. 4)。NBI (narrow band imaging) では表面に微細な villi 様構造を認めたが、corkscrew と称せられる異常血管は認められず、その境界は不明瞭であった(Fig. 5)。癌の側方進展範囲を組織学的に確認するため、褪色領域の約1cm外側から4点生検を施行し、非腫瘍性粘膜であることを確認し、ESDにて一括切除を施行した(Fig. 6)。

新鮮切除標本では、中央部に軽度褪色部分を認めるが病変境界は不明瞭であった(Fig. 7a)。病変中央部に粘膜のひきつれを認めるが、同部は生検部に一致し生検痕と評価した。固定標本の肉眼像も同様であり、病変境界はやはり不明瞭であった(Fig. 7b)。

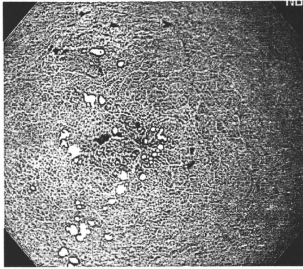


Fig. 5 [Case 1] NBI magnified endoscopy showed villi pattern, but micro vessels were not observed and the margin of the lesion was unclear.

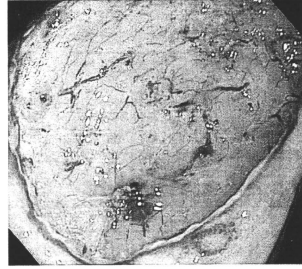


Fig. 6 [Case 1] En bloc resection was performed by ESD for this lesion.

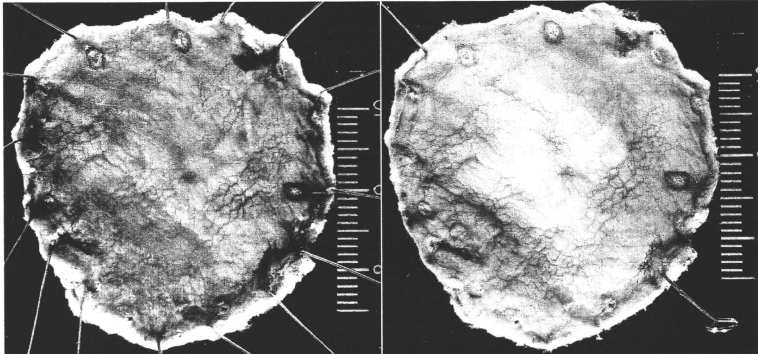


Fig. 7 a, b [Case 1] The resected specimen had a flat white lesion in the center. However, the margin was unclear.

組織学的には萎縮した胃底腺の腺頸部を側方に進展する印環細胞癌であり、表層は非腫瘍性の腺顆上皮で覆われていた (Fig. 8 a, b)。このように癌量が少なく癌が表層に露出していない場合は、拡大内視鏡を用いても側方進展範囲診断は難しく、生検による補助診断が必要と考えられる。癌の進展範囲マッピングを Fig. 9 に示す。最終診断は adenocarcinoma, sig, T1 (M), LM (-), VM (-), UL (-), 10 × 7 mm であった。

以上より、未分化型適応拡大病変と評価し経過観察中だが、術後3年4か月無再発生存中であ

る。

〔症例2〕患者は、43歳、男性。適応外、不完全切除例。

前庭部小彎の軽度褪色域からの生検にて、印環細胞癌と診断され当院を紹介された。初回受診時の内視鏡では前庭部小彎に褪色域を認めたが、その境界は不明瞭で周囲に多数の生検瘢痕を認めた (Fig. 10, 11)。内視鏡的に境界不明瞭であったため、口側、前後壁から3点生検を施行し、それぞれ癌陰性を確認した。十二指腸球部には多発性潰瘍瘢痕を認めたため (Fig. 12)、十二指腸のESD

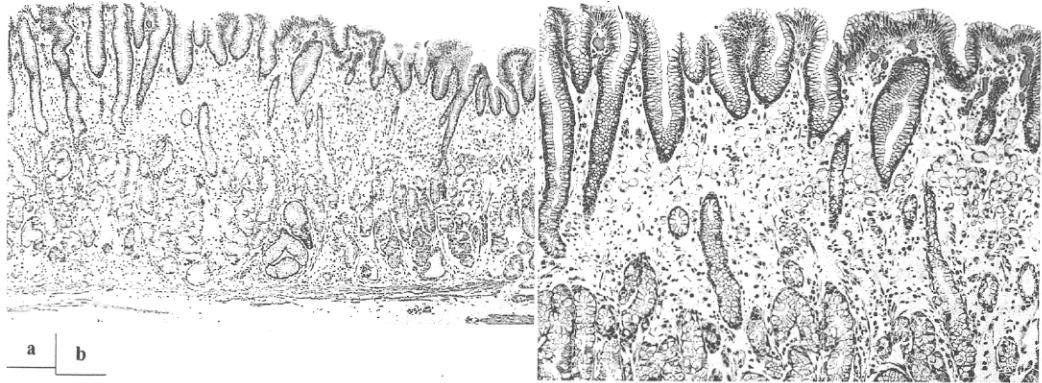


Fig. 8 a, b [Case 1] Microscopic view showed signet ring cell carcinoma in the neck zone of the gastric mucosa. The invasion depth was the mucosal layer and there was no lymph duct involvement.

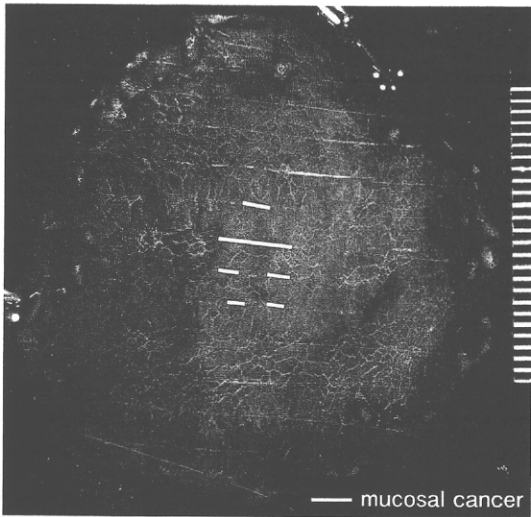


Fig. 9 [Case 1] The lateral extension of this cancer was drawn on the resected specimen (yellow lines).

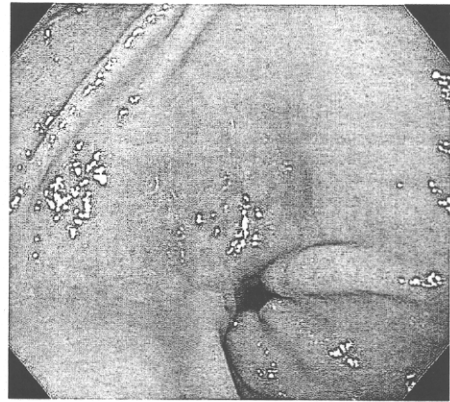


Fig. 10 [Case 2] Endoscopy showed a flat lesion in the antrum. There were some depressed parts caused by biopsy.

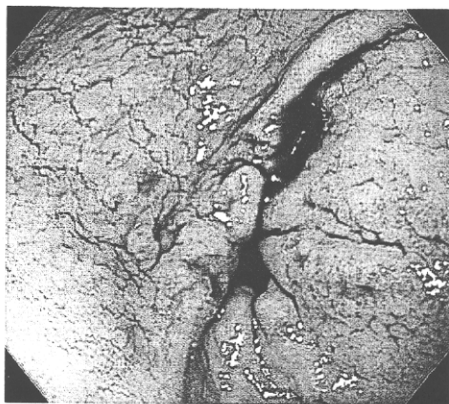


Fig. 11 [Case 2] The lateral extension of this lesion was unclear after indigo carmine dye staining.

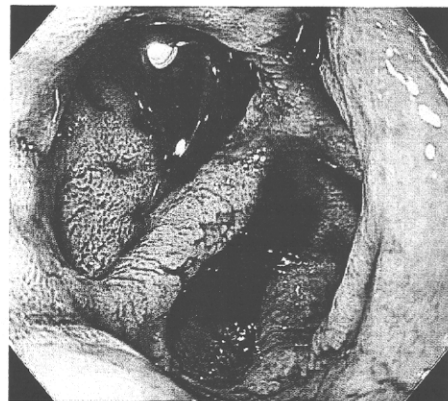


Fig. 12 [Case 2] The patient also had duodenal ulcer scars.

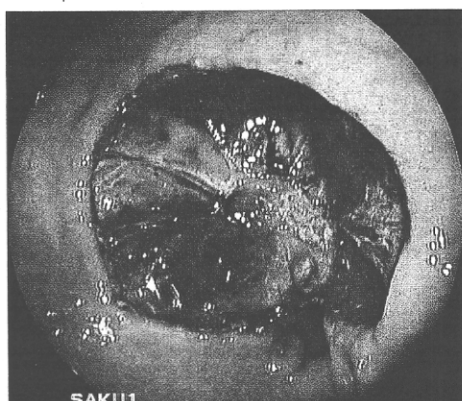


Fig. 13 [Case 2] ESD was performed for this patient. The mucosal incision of the anal part was performed close to the pyloric ring.

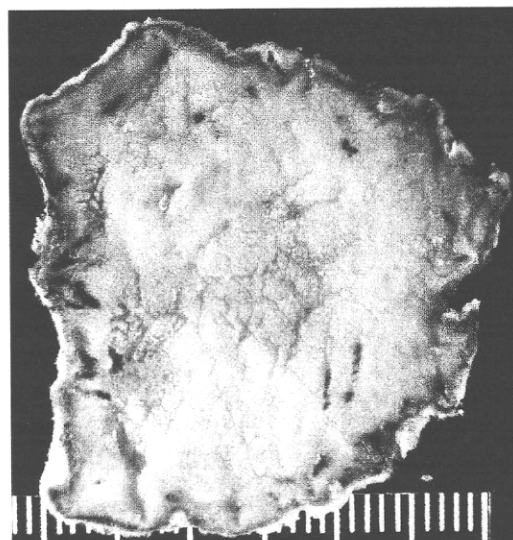


Fig. 14 [Case 2] The resected specimen had a flat lesion and the lateral extension was unclear.

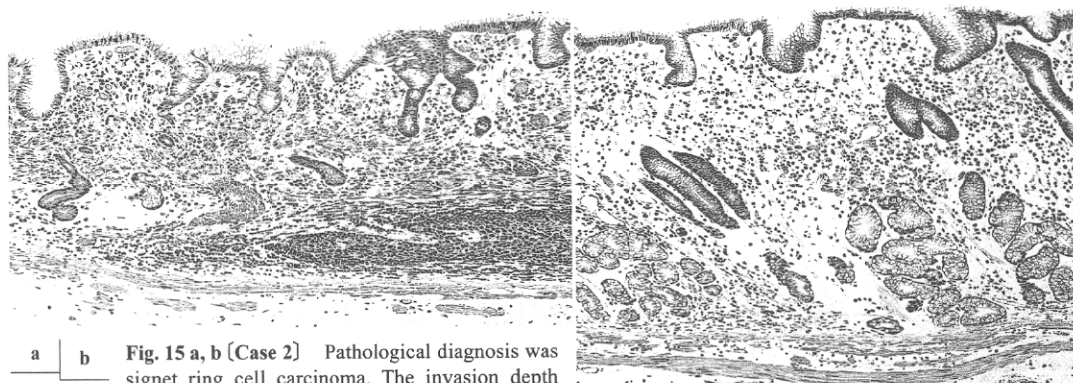


Fig. 15 a, b [Case 2] Pathological diagnosis was signet ring cell carcinoma. The invasion depth was the mucosal layer and there was no lymph duct involvement.

は不可能と判断し、肛門側は p-ringギリギリとなるようにESDを施行した(Fig. 13). 切除標本の肉眼像でも病変境界は不明であり、長軸方向に切り出した全割標本を作成して組織学的に検索した(Fig. 14).

組織学的には萎縮した偽幽門腺の腺頸部を中心とした印環細胞癌であり、表層は腺窩上皮で覆われていた。粘膜中層の腫瘍細胞は粘液成分が少なく好酸性細胞質を有していたが、粘膜表層部の腫瘍細胞は豊富な粘液をもつ典型的な印環細胞癌であり、層状の分化傾向を認めた(Fig. 15 a, b). 癌の側方進展範囲マッピングを Fig. 16 に示す。広範

な範囲で肛門側断端が陽性であった(Fig. 16). 腫瘍長径が20 mmを超えていたため、ESD 2か月後に幽門側胃切除術を追加施行したところ、十二指腸球部に印環細胞癌の遺残を認め、さらにNo. 4 d, 6へのリンパ節転移を認めた(Fig. 17).

本例は表層に癌が露出せずに腺頸部を側方進展し、癌の量が少なかったため、内視鏡による側方進展範囲診断が困難であったと思われる。術後7年10か月、無再発生存中である。

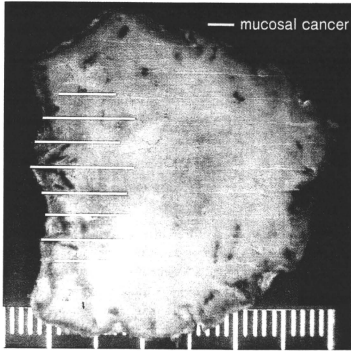


Fig. 16 [Case 2] The range of lateral extension was drawn on the picture of the resected specimen. The cut margin of the anal side was positive.

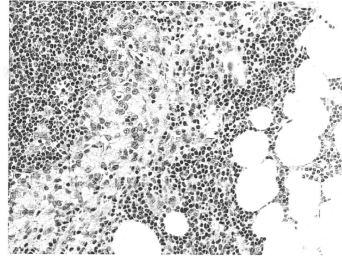


Fig. 17 [Case 2] Distal gastrectomy with lymph node dissection was performed and lymph node metastasis was shown in No. 4d and 6.

考 察

1. 未分化型癌に対する ESD の技術的問題点

未分化型粘膜内癌 25 例に対する胃 ESD では、穿孔率 0%、輸血を要す出血率 0% と偶発症はなく、分化型腺癌に対する ESD と同等の安全性が確認された。潰瘍癒着合併のため分割切除となった症例を 1 例認めたが、本来潰瘍合併未分化型癌は ESD の適応外であり、潰瘍合併例への対応は適応拡大上の問題にはならない。したがって、技術的には未分化型癌への ESD 適応拡大は可能と評価される。

2. 未分化型癌の側方進展範囲診断

腫瘍長径が 20 mm 以下である適応拡大病変では一括完全切除術が 100% と良好であったが、腫瘍長径が 21 mm を超えると 10 例中 4 例で IIb 進展部の範囲診断を誤り、一括完全切除率は 60% まで低下した。未分化型癌が萎縮のない胃底腺領域に発生すると境界明瞭な陥凹性病変を呈するが、背景粘膜が萎縮性の場合には IIb となり、高低差や表面構造の差として境界を診断することは困難となる。

近年、未分化型表在癌では特徴的な異常血管が認められることが明らかになされ、Nakayoshi^ら³⁾はこの特徴的な血管を corkscrew と表記した。こ

の所見は未分化型癌に特徴的だが、癌量が少ないと血管異型が現れない。Fig. 14 に示すように、腺頸部にわずかに印環細胞癌が存在する症例では corkscrew 血管は認められない。このような症例では IIb 病変の側方進展範囲を内視鏡的に診断することは困難であり、癌の周囲から生検を採取し、癌の側方進展範囲診断を組織学的に確認することが重要である。

3. 適応拡大の妥当性

Gotoda 論文では、未分化型粘膜内癌、潰瘍陰性、20 mm 以下の 145 例中にリンパ節転移陽性例はなく、その 95% 信頼区間は 0~2.6% と報告している。本研究ではこの群に属する 8 名の胃癌症例に ESD を施行し、観察期間中央値 54 か月で局所再発、遠隔再発はなく、1 例が悪性リンパ腫で死亡したが現病死はなかった。観察期間が短く単一施設での成績ではあるが、予後把握率 100% であり適応拡大の妥当性は評価できると考えられた。

4. さらなる適応拡大

ESD を施行した未分化型粘膜内癌 25 例 (適応拡大 7 例、適応外 18 例) 中、適応外病変 4 例に外科治療が追加施行され、そのうち 1 例にリンパ節転移を認めた (症例 2)。本例は潰瘍非合併で、粘膜中層を側方進展する典型的な IIb 型印環細胞癌症例であり、未分化型癌に対するさらなる適応拡大は困難と思われた。

おわりに

未分化型癌でもリンパ節転移のない症例は多く、ESDで根治可能な症例は必ず存在する。その条件を明確にするためにはGotoda論文を凌駕する多数例の外科切除症例を解析し、リンパ節転移の危険度に関する95%信頼区間最大値を1%以下にする条件を検討することが重要である。

しかし、それだけでは不十分であり、最終的には未分化型癌を対象としたprospective studyを行い、長期予後を解析することが必要である。しかし、この結果を得るにはまだ10年は必要である。本研究はretrospectiveで観察期間は54か月と短い、未分化型癌への適応拡大の妥当性が評価される結果を得ることができた。

文 献

- 1) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer. estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3 : 219-225, 2000
- 2) 日本胃癌学会(編). 胃癌治療ガイドライン, 2版. 金原出版, 2004
- 3) Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer : correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy* 36 : 1080-1084, 2004

Summary

Long Term Prognosis of Poorly Differentiated Gastric Adenocarcinoma Treated by Endoscopic Submucosal Dissection

Tsuneo Oyama ¹⁾, Akihisa Tomori,
Akiko Takahashi, Yoko Kitamura,
Kin-ichi Hotta, Yoshinori Miyata

Intramucosal poorly differentiated gastric adenocarcinoma treated by ESD from Jan. 2000 to March 2005 was investigated in this study. The median observation period was 54 months. Extended indication group was defined as follow ; 20 mm or less in size, invasion depth was mucosal layer without ulcer. 8 patients were classified as belonging to the extended indication group 17 patients were classified as the extra-indicated group.

There were no cases of perforation and bleeding. R0 resection rate (En bloc and lateral margin was negative) was 80%. Especially, R0 resection rate in the extended group was 100%. 4 patients in the extra-indication group were treated by gastrectomy and one patient had lymph node metastasis.

The local recurrence rate was 0% and no patients in the extended group died of gastric cancer. The possibility to extend the indication for poorly differentiated adenocarcinoma was shown from our data.

¹⁾ Department of Gastroenterology, Saku Central Hospital, Saku, Japan

主 題

6. 早期胃癌の治療

3) ESDによる早期胃癌の治療

小山 恒 男¹⁾ 高 橋 亜 紀 子 北 村 陽 子
友 利 彰 寿 堀 田 欣 一 宮 田 佳 典

要旨 ESDは占居部位、形、大きさにかかわらず一括切除が可能な優れた内視鏡治療手技であるが、適応拡大病変に対するESDの安全性、長期予後は不明であった。本稿では第75回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム「早期胃癌適応拡大病変に対するESDの現状と問題点」にて集計された、予後把握率90%を超えた12施設のデータを元に適応拡大病変に対するESDの治療成績を検討した。適応内群9,033例、適応拡大分化型群4,207例、適応拡大未分化型群256例で、一括完全切除率はそれぞれ94.5%、86.4%、90.9%、現病死は0.01% (1/9,033例)、0.02% (1/4,207例)、0.4% (1/256)であり、各群間に優位差はなかった。これらはいずれもレトロスペクティブな検討だが、予後捕捉率90%以上の多施設からのデータ集計であり、現時点で胃癌に対するESDの適応拡大基準は妥当と思われた。

Key words: 早期胃癌 ESD ESD適応 ESD適応拡大 長期予後

はじめに

ESD (endoscopic submucosal dissection) の開発により、早期胃癌の治療は大きく変化した。本稿では早期胃癌ESDの適応、適応拡大、予後に関して解説する。

ESDの開発

ESDの原型は平尾ら¹⁾が開発したERHSE (endoscopic resection utilizing local injection of hypertonic saline-epinephrine solution) である。ERHSEは粘膜下層へ局注した後に病変周囲を全周性に粘膜切開し、スネアを用いて切除する方法であった。当時は高周波装置やデバイスが未熟で出血や穿孔の危険が高く、全国的、世界的には普及しなかった。

1990年代には胃癌内視鏡治療の主流はEMR (endoscopic mucosal resection) であったが、

EMRには一度に切除される面積が狭い、正確な切除が困難、分割切除率および局所再発率が高いという弱点があった。この弱点を克服するためには、大きくかつ正確な一括切除が必要であり、新たな内視鏡切除手技の開発が望まれていた。そこで、1990年代後半には小野ら²⁾がITナイフ²⁾を、筆者ら³⁾がフックナイフを、矢作ら⁴⁾がフレックスナイフを開発し、Yamamotoら⁵⁾はヒアルロン酸ナトリウムを局注液に用いることで安全性を向上させた。また同時に高周波装置も急速に進化し、止血鉗子、回転式クリップなどの偶発症対策が急速に進歩した。この結果、病巣周囲の全周性に粘膜切開し、粘膜下層を直接剝離することで、病巣を正確かつ確実に一括切除するESDという治療手技が確立した。

ESDの手技

使用するデバイスにより、若干の差はあるが、基本的な手技は以下のごとくである。

1) 佐久総合病院胃腸科
(☎ 384-0301 佐久市白田 197)

1. マーキング

通常観察のみならず、色素撒布や拡大観察を行って癌の側方進展範囲診断を行い、癌の外側に全周性のマーキングを施行する。

2. 局注

局注液に求められる条件は浸透圧が等調に近く、粘性が高いことである。一般的には生理食塩水やGlyceol[®]、ヒアルロン酸ナトリウムが用いられる。

3. 粘膜切開

粘膜切開時に起こりうる偶発症は出血と穿孔である。したがって、出血や穿孔を極力避ける切開法を身につける必要がある。まずは十分に局注して、固有筋層と粘膜の間に十分な安全域を確保する必要がある。次に、使用するデバイスにふさわしい切開方向を選択することが大切である。ITナイフは引き切りが原則であり、遠位側から近位側へ粘膜を切開する。一方、針状ナイフに代表される先端系ナイフを用いて遠位側から近位側へ切開すると、深く切開し血管損傷や穿孔を来す危険が高くなる。したがって、先端系ナイフを用いる場合は近位側から遠位側への粘膜切開が原則である。

4. 粘膜下層剥離

次に粘膜下層の線維を剥離して病巣を一括切除するが、粘膜下層には線維、脂肪、血管が豊富に存在し、占居部位によって剥離の難易度は大きく異なる。前庭部は比較的粘膜下層の線維化が軽度で、脂肪の少なく、血管径も細いため、剥離は容易である。これに対して、体部の粘膜下層血管は径が太い。また、大彎側の粘膜下層に脂肪が多く、血管の同定が困難なことが多い。この場合も粘膜下層深部には脂肪のない透明な粘膜下層が存在するため、粘膜切開後にいったん脂肪層を突破し、粘膜下層深部の透明な層へ入り込むことが重要である。

胃癌 ESD の適応

胃癌治療ガイドライン⁶⁾にはESDの適応という項目はなく、内視鏡的粘膜切除法という項目にまとめられている。その適応は“リンパ節転移の可能性がほとんどなく、腫瘍が一括切除できる大

きさと部位にあること”とされ、具体的な適応条件として“2 cm以下の肉眼的粘膜癌と診断される病変で、組織型が分化型。肉眼型は問わないが、陥凹型ではUL(-)に限る”(以下、適応病変)と記載されている。また、コメントとして“切除断端、最深部の癌の浸潤を正確に診断するためには一括切除を原則とする”と記載されている。

従来のEMRで安全に一括切除できる限界が2 cmであったことから、具体的な適応条件として腫瘍径が“2 cm以下”に制限されたが、より大きな一括切除が可能なESDが開発されたため、その適応拡大が検討されてきた。

胃癌 ESD 適応拡大病変

1. 理論的背景

胃癌治療ガイドライン⁶⁾には適応拡大という定義は記載されていないが、コメントとして“M癌で①分化型UL(-)、②分化型UL(+), 3 cm以下、③未分化型UL(-)、2 cm以下の症例はリンパ節転移がないカテゴリーに入ることより、EMRの対象となり得る”と記載され、一般的にこれらの病変がESDの適応拡大病変と考えられている。

一方、早期胃癌手術例の5年生存率は粘膜内癌では99%、粘膜下層浸潤癌では96%と報告されているために⁷⁾、粘膜内癌ではリンパ節転移率が95%の信頼区間の上限で1%以下、粘膜下層浸潤癌では4%以下の症例までが胃癌内視鏡治療の適応とみなす考え方もある。上述の適応拡大病変のうち、①、②はこの条件を満たすが、③の未分化型UL(-)、2 cm以下群では95%信頼区間の上限が2.6%となり、上記条件を満たしていない⁸⁾。したがって、現時点では未分化型癌に対するESD適応拡大には慎重な意見も多い。

一方、胃癌治療ガイドライン⁶⁾ではUL合併例に対する適応に関して“挙上不可能な深いULを伴う場合は穿孔の危険が高く、深達度の判定が困難なのでEMRの適応外とした”と記載されている。しかし、UL合併例でも分化型、粘膜内癌、3 cm以下であれば95%信頼区間の上限0.8%と上記条件を満たしているため、上記①、②に加え④分化型、粘膜内癌、UL合併、3 cm以下群

を適応拡大病変と考える方法もある。

現段階では学会などでのコンセンサスは得られておらず、今後の検討が必要である。いずれにせよ、ESDの適応を検討するためには組織型、ULの有無、腫瘍径、深達度を術前診断に診断することが必要である。また、これらの因子を正確に判定するためには、一括切除標本による詳細な組織学的判定が必須である。

2. 技術的側面

ESDの適応を拡大するためには、様々な技術的ハードルを乗り越える必要があった。

1) 側方進展範囲診断

境界明瞭な癌であれば側方進展範囲診断は容易だが、一般に腫瘍径が大きくなると、部分的に境界が不明瞭となることが多い。この場合はインジゴカルミン撒布、酢酸インジゴカルミン撒布、NBI (narrow band imaging) を併用した拡大内視鏡観察を駆使して正確な側方進展範囲診断に努め、それでも境界診断が困難な場合は生検を併用して境界診断を行う必要がある。

また、未分化型癌では拡大内視鏡を用いても、その範囲診断が困難であることが多く、内視鏡で診断した境界の外側から生検を採取し、癌の範囲を組織学的に術前判定することが必要である。

2) アプローチの困難さ

穹窿部、体下部小彎、幽門輪を乗り越えて十二指腸へ広がる病変などが相当する。穹窿部は近接が困難であり、また近接時には固有筋層に直角方向となるため、剝離が困難である。体下部小彎は胃の形によっては近接が困難であり、幽門部を乗り越えて十二指腸へ広がる病変はアプローチが難しい。胃内の空気を吸引する、見上げから見下ろし操作に切り替える、マルチバンドスコープへ変更する、などの工夫が有効である。

3) 出血のリスク

体部領域の血管径は前庭部領域より太い。また体部大彎の粘膜下層には厚い脂肪層があり、脂肪内の血管同定は困難であるため、剝離時に出血しやすい。脂肪層と固有筋層の間に狭いながら透明な粘膜下層が存在するので、粘膜切開後に粘膜下層の脂肪層を突破し、いち早く透明な粘膜下層へ到達することがコツである。

4) 癒着合併例

ESDにおける、最大の困難因子は線維化=潰瘍癒着である。UL-IIsであれば、粘膜下層の線維と固有筋層間に透明な層が存在するので、固有筋層直上を剝離することで安全なESDが可能である。しかし、UL-III～IVsでは粘膜下層の線維と固有筋層は連続(癒着)しているため、粘膜下層に透明な層はなく、時にはあえて固有筋層内を剝離せざるを得ず、高度な技術を要する。

以下に、症例を提示する。

〔症例1〕 適応拡大症例。分化型、潰瘍非合併粘膜内癌、21 mm以上。

体上部小彎を中心とし、前壁から後壁に至る広範な平坦隆起型病変である。通常観察では後壁側の境界は明瞭だが、前壁側境界は不明瞭であった(Fig. 1 a)。インジゴカルミンを撒布するとその境界は明瞭となったが、腫瘍長径が大きいため、一視野に撮影することは困難であった(Fig. 1 b～d)。上述のように、体部の粘膜下層には脂肪層があり、また太い血管が多く出血の危険が高い。まず、大彎側の粘膜切開後に深切りを行い、固有筋層直上の透明な層を丁寧に剝離することが重要である(Fig. 1 e)。腫瘍径72×63 mm大の潰瘍非合併、分化型粘膜内癌であり、適応拡大病変と最終診断された(Fig. 1 f)。

〔症例2〕 適応拡大症例。分化型、潰瘍合併、粘膜内癌、30 mm以下。

体中部後壁に複数の粘膜集中を伴う発赤陥凹を認める。明らかなひだ集中を伴わないため、一見潰瘍非合併に見える。しかし、本例のように萎縮性胃炎を伴う場合はひだがないため、潰瘍を合併していてもひだ集中は認められない。後壁側に境界不明瞭な発赤陥凹があり、その中央部に褪色域を認める(Fig. 2 a)。接線方向から観察すると陥凹性病変であることがよくわかるが、その境界は不明瞭である(Fig. 2 b)。インジゴカルミンを撒布すると、0 IIcの境界は比較的明瞭となるが、はっきりとしたひだ集中は認められない(Fig. 2 c)。

小彎側に複数の潰瘍癒着を合併していると判断したため、肛門側、大彎側から粘膜切開を開始した。同部の粘膜下層には線維化は認められず、通常の剝離操作が可能であった(Fig. 2 d)。しかし、

a	b
c	d
e	f

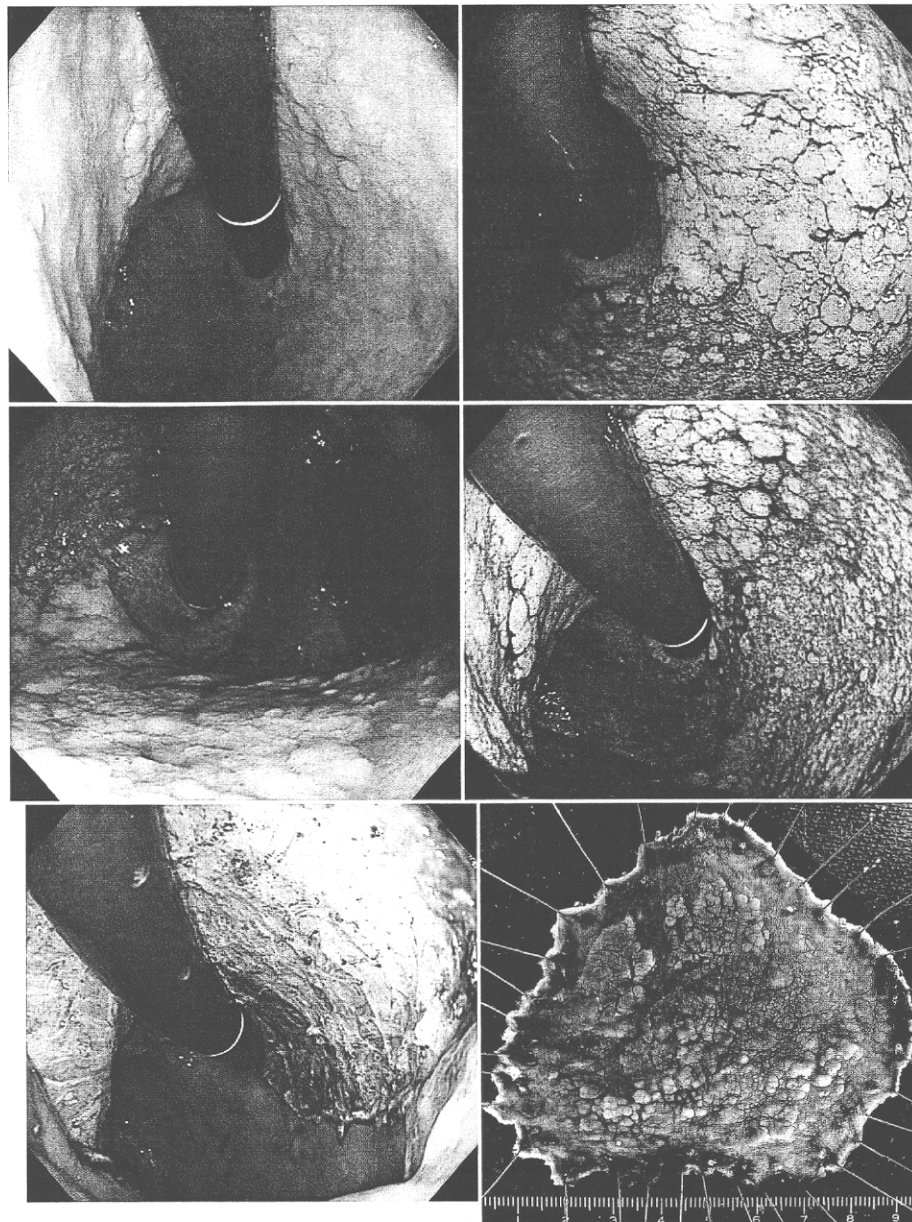
〔症例 1〕

Fig. 1 a Endoscopic view revealed a large flat protuberant lesion in the upper body.

b ~ d The lateral extension of the lesion became clearer after indigo carmine dye spreading.

e ESD was performed for this patient. Endoscopic view showed a huge ESD ulcer.

f The fresh resected specimen showed a flat protuberant lesion 72 mm in size. The lesion was diagnosed as a mucosal well differentiated adenocarcinoma without ulcer. Therefore, this lesion was diagnosed as an expanding indication case.

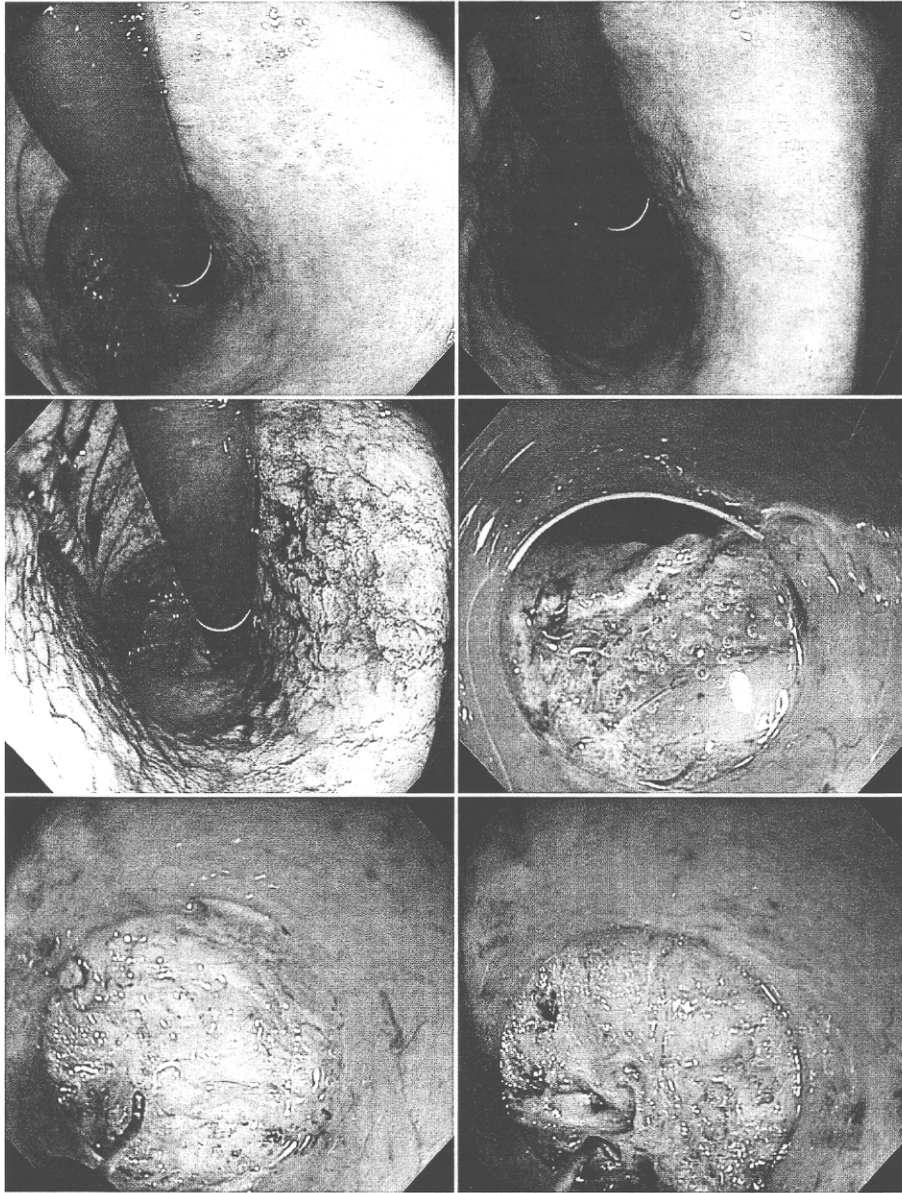


小彎側から腫瘍中央部の粘膜下層には高度の線維化を認め、粘膜下層と固有筋層の鑑別が困難であった。UL-IIIの潰瘍瘢痕合併例であり、穿孔に注意しつつ慎重に剝離を継続した (Fig. 2 e, f)。

ESD 終了時の内視鏡では潰瘍底の小彎側から腫瘍中心部にかけて、広い範囲が白濁化し、高度な線維化があったことがよくわかる (Fig. 3 a)。新鮮切除標本では境界不明瞭な陥凹性病変であり、

明らかなひだ集中は認められなかった (Fig. 3 b)。しかし、切除標本の粘膜下層側には高度の線維化を認めた (Fig. 3 c)。最終診断は 12 × 9 mm 大の潰瘍合併分化型粘膜内癌であった。このように、体部小彎ではひだ集中を伴わない潰瘍瘢痕が多発する場合があります、注意が必要である。

〔症例 3〕 未分化型、潰瘍非合併、粘膜内癌、20 mm 以下。



a	b
c	d
e	f

〔症例 2〕

Fig. 2 a, b Endoscopic view showed a red area in the middle body of the stomach, and the center area was slightly depressed. This indicates an ulcer scar.

c The lateral extension of the lesion was still unclear after indigo carmine dye spreading.

d ~ f ESD was performed for this patient. The fibrosis in the submucosal layer was mild at the outside of the lesion. However, there was severe fibrosis in the center of the lesion and submucosal dissection was difficult. A hook knife was controlled parallel with the gastric wall and the submucosal fibers were dissected step by step.

体下部大彎後壁側の褪色調陥凹性病変を認めた。背景粘膜には軽度の萎縮を認めるが、陥凹境界は明瞭であった (Fig. 4 a)。インジゴカルミン撒布にて、その境界はさらに明瞭となり、辺縁に蚕食像を認めた (Fig. 4 b)。未分化型癌は通常腺頸部を側方進展し、辺縁部では最表層が非腫瘍性上皮で覆われるため、拡大内視鏡を駆使してもその範囲診断は困難である。本例では病巣周囲から4点

生検を施行し、癌の範囲を組織学的に確認して切開線を決めた (Fig. 4 c)。

新鮮切除標本では境界明瞭な0 IIc病変であり、最終診断は14×13 mm大の潰瘍非合併、未分化型粘膜内癌であった (Fig. 4 d)。