

法村 大輔 論文内容の要旨

主 論 文

MAGNIFYING ENDOSCOPIC OBSERVATION WITH NARROW BAND IMAGING FOR SPECIALIZED INTESTINAL METAPLASIA IN BARRETT'S ESOPHAGUS WITH SPECIAL REFERENCE TO LIGHT BLUE CRESTS

バレット食道における NBI 併用拡大内視鏡の検討
～LIGHT BLUE CRESTS に着目して～

法村 大輔、磯本 一、中山 敏幸、末松 隆、中島 悠史郎、山口 直之、
大仁田 賢、水田 陽平、井上 直樹、松島 加代子、林 徳真吉、
井上 健一郎、宿輪 三郎、中尾 一彦、河野 茂

(*Digestive endoscopy*, 22(2), 101-106, April 2010)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
博士課程
新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒 言

Barrett 食道とは、食道の扁平上皮が胃から連続して円柱上皮に置き換えられている状態であり、粘液形質により 1：胃底腺型、2：噴門腺型、3：特殊腸上皮化生 (Specialized intestinal metaplasia:SIM) に分類される。この中で SIM は Barrett 粘膜に特異的であり、胃にみられる一部の不完全型腸上皮化生と形態が類似し、*dysplasia* や Barrett 食道腺癌の発生リスクが高いことで重要視されている。バレット食道の *dysplasia* や早期 Barrett 食道腺癌は変化に乏しく、通常内視鏡による診断は容易ではない。さらに、SIM を確認することは困難であるため、欧米では SIM や *dysplasia* を発見する手段として定期的に検体を採取する 4 点生検法が行われている。しかし、SIM や *dysplasia* の局在が不明なため、サンプリングエラーの問題や生検数の増加による出血などが問題視されている。

Narrow band imagin(NBI)は、RGB 照射光の帯域を狭帯域化して粘膜表層の毛細血管および微細構造を明瞭に画像化するシステムである。照射光の波長をヘモグロビン吸収ピークに合わせることで、毛細血管を高コントラストで描出できることが特徴である。Light Blue Crests(LBC)は NBI 併用拡大内視鏡観察で、胃粘膜表面微細構造に観察され、腸上皮化生の存在と関連していると報告されている。我々は、NBI 併用拡大内視鏡で、Barrett 食道でも LBC が観察されることを確認した。本研究は、①NBI 併用拡大内視鏡が SIM を有する Barrett 食道の内視

鏡診断に有用であること、②LBCがSIMを有するBarrett食道の内視鏡診断に有用であること、③LBCの本態を検証すること、を目的とした。

対象と方法

対象：2006年11月～2007年10月にNBI併用拡大内視鏡を行ったバレット食道患者54例を対象とした（男性34例、女性20例、平均年齢57歳）。

研究1：NBI併用拡大内視鏡で、表面微細構造をIntestinal metaplasia pit pattern (IM pit)群と、Non-Intestinal metaplasia pit pattern (non-IM pit)群に分類し、各々の群より生検を行い、病理学的にSIMの有無を確認した。

研究2：NBI併用拡大内視鏡で、LBCを有する群（LBC(+)）と、有しない群（LBC(-)）に分類し、各々の群より生検を行い、病理学的にSIMの有無を確認した。

特殊免疫染色や電子顕微鏡で、LBC(+)バレット粘膜とCD10との関連が示唆されたため、以下の方法でLBCの検討を行った。

研究3：メチレンブルー陽性群（MB(+)）と陰性群（MB(-)）に分類し、各々の群より生検を行い、CD10のmRNA発現量を解析し、腸上皮化生とCD10の関連を検証した。次に、LBC陽性群（LBC(+)）と陰性群（LBC(-)）で、同様にLBCとCD10の関連を検証した。

結 果

研究1：Barrett食道54例のうち、IM pit群は29例、non-IM pit群は25例であった。IM pit群29例のうち、SIMを認めたのは22例/29例であった。non-IM pit群25例のうち、SIMを認めなかったのは23例/25例であった。pit pattern分類のSIMに対する感度、特異度はそれぞれ、92%、77%であった。

研究2：Barrett食道54例のうち、LBC(+)群は20例、LBC(-)群は34例であった。LBC(+)群20例のうち、SIMを認めたのは19例/20例であった。LBC(-)群34例のうち、SIMを認めなかったのは29例/34例であった。LBCのSIMに対する感度、特異度はそれぞれ、79%、97%であった。

研究3：MB(+)群のCD10発現量は、MB(-)群よりも高い傾向を示した。同様に、LBC(+)群のCD10発現量は、LBC(-)群よりも高い傾向を示した。

考 察

本研究によって、SIMを有するBarrett食道の診断におけるNBI併用拡大内視鏡を用いたPit pattern分類とLBCの有用性を検討した。上述したように、SIMはBarrett粘膜に特異的であり、発癌リスクの観点から重要視されている反面、非侵襲的な方法で診断することは容易ではない。メチレンブルー（Methylene blue:MB）染色法は、胃と同様にBarrett食道でも腸上皮化生のゴールドスタンダードとされるが、手技が煩雑である。また、DNA障害が示唆されており、その安全性が疑問視されている。NBI併用拡大内視鏡は、ボタン操作のみで詳細な評価が可能であり、安全性が高い。我々の検討結果よりBarrett食道の内視鏡診断において、Pit pattern分類とLBCはSIMに高い相関を示し、有用性が高いと考えられた。

LBCは、NBI併用拡大内視鏡観察で、胃粘膜表面微細構造に観察され、病理学

的な腸上皮化生の存在と密接に関連していると報告されているが、その本態は不明である。CD10は Enkephalin、Substance P などの炎症物質を分解する亜鉛結合酵素であり Neutral endopeptidase(NEP)とも呼ばれ、リンパ濾胞内のB細胞、好中球のほか、腎尿細管、気管支、小腸粘膜等の上皮細胞表面にも発現するII型膜貫通蛋白である。我々は、小腸上皮腸子縁で陽性を示すCD10が、Barrett 粘膜でも陽性を示し、さらに、電子顕微鏡で腸子縁が観察されたことに着目し、腸上皮化生、LBC、CD10の関連を解析した結果、MB(+)群、LBC(+)群でMB(-)群、LBC(-)群に比較してCD10の mRNA 発現量が高かった。このことは、腸上皮化生、LBC、CD10が密接に関連している可能性を示唆している。SIMはBarrett 粘膜に特異的であり、dysplasia や Barrett 食道腺癌の発生リスクを考慮すると、非侵襲的方法でスクリーニング、診断することは臨床的に重要である。我々の研究結果から、Pit pattern 分類とLBCは、SIMに高い感度、特異度を示し、有用性が高いと考えられた。また、LBCとCD10の関連が示唆された。しかし、dysplasia や Barrett 腺癌そのものとLBCとの関連は不明であり、今後の検討課題である。