

【要約】

Evaluation of muscle layer by endoscopic ultrasonography is useful for detecting deep remnant after neoadjuvant therapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌の術前治療後深部遺残診断において超音波内視鏡検査の筋層評価は有用である)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任：松原久裕教授)

米本 昇平

【背景】

食道扁平上皮癌は化学療法や放射線療法に対する感受性が比較的高く、外科的、非外科的治療を組み合わせた集学的治療が行われている。特に化学放射線療法(CRT)後には完全奏功が得られることも少なくないが、時に遺残や再発が問題となる。遺残、再発病変に対する救済治療としての食道切除術は一般的に高い手術関連死が問題とされており、近年、手術に代わり内視鏡的な救済治療(EMR, ESD など) が試みられているが、その適応は浅層に局限する病変とされる。また食道癌に対する術前化学療法(NAC), CRT 後の遺残腫瘍は食道壁の表層には露出せずに深部のみに残存することもあり、食道原発巣の正確な測定は困難であり、本邦の取り扱い規約において測定不能病変とされている。早期食道癌に対する超音波内視鏡検査(EUS)の有用性は報告されるものの、補助療法後の診断における診断能は治療による炎症や瘢痕の影響で十分とはいえないのが現状である。

【目的】

食道扁平上皮癌における術前治療後局所遺残病変に対する、EUS の限界と可能性を明らかにすることとした。

【対象と方法】

本研究は2段階で行われた。研究1では、超音波を用いた残存腫瘍診断の限界と特徴を調べることを目的とした。研究2では、研究1の結果からEUSで筋層以深の残存腫瘍を検出することを目的とした。研究1では2020年5月から2021年10月にかけて、千葉大学医学部附属病院食道胃腸外科でNAC, CRT後に食道切除術を受けた食道扁平上皮癌患者23例を対象とした。研究2では23例のうち、病期分類のためにEUSを受け、cT2以上と診断された20例を対象とした。

研究1では、食道切除後の未固定標本を生理食塩水に浸した状態で直ちに15MHzの電子リニア超音波を用いて標本エコー検査を行った。エコーを用いた残存腫瘍の深達度診断(uT)の精度を評価した。残存腫瘍のエコー的特徴を明らかにするために、残存腫瘍の固定標本と同一断面でのエコー画像を比較した。また、エコーで最も視認性の高い食道筋層を間接的所見として着目し、腫瘍の中心で食道に垂直な断面画像において、筋層周囲長と筋層欠損長から筋層欠損比を算出し、各病理因子を比較した。

研究2では、EUSを用いて筋層以深の残存腫瘍と食道筋層欠損との関連性を調査した。非深部遺残(pT0/1), 深部遺残(pT2/3)とした。食道内腔の中心と、EUSで内輪筋と筋間結合組織層が共に可視化できない2点との間の角度を、筋層欠損角(MDA: Muscle layer Defect Angle)と定義し、食道全周に対する筋層欠損の比率を角度で代用した。術前治療前後で行ったEUSの静止画および動画を用いて測定された。MDA縮小率を $\{ (\text{PreMDA}(\text{°}) - \text{PostMDA}(\text{°})) / \text{PreMDA}(\text{°}) \} \times 100 (\%)$ とし、深部遺残の有無と比較した。すべての画像解析は画像処理ソフトImageJを用い、統計解析は

JMP® Pro13.2 を用いた。名義変数の解析はフィッシャーの正確検定、連続変数は Wilcoxon 符号順位和検定を使用し P 値<0.05 を統計的に有意であるとみなした。ROC 解析を行い、最適なカットオフポイントを決定した。

【結果】

研究 1 の 23 例のうち、NAC 15 例、CRT 8 例、pCR は 3 例(NAC 1 例、CRT 2 例)であった。uT の正診率は 61% (n=14/23) であった。深達度別の正診率は pT0 0% (n=0/3)、pT1a 0% (n=0/3)、pT1b 67% (n=4/6)、pT2 67% (n=2/3)、pT3 100% (n=8/8) であった。NAC、CRT では、uT の正診率はそれぞれ 73% (n=11/15)、38% (n=3/8) で過大診断はそれぞれ 13% (n=2/15)、62% (n=5/8) であった。完全奏功 3 例を除く 20 例において、残存腫瘍とエコー断面像を同レベルで比較した。残存腫瘍の検出率は全体で 75% (n=15/20) であり、NAC 後 (79%、n=11/14) と CRT 後 (67%、n=4/6) の間に相関は見られなかった。術前補助療法後の肉眼型を、潰瘍・突出型が 11 例、表在・粘膜下腫瘍型が 9 例と分類したところ、表在・粘膜下腫瘍型は検出率が低かった (P=0.008)。また、病理学的腫瘍径と病理学的奏効は有意な相関を示した (それぞれ P=0.008, 0.127)。NAC 後腫瘍において腫瘍境界は比較的明瞭で内部低エコーであった。一方 CRT 後腫瘍の全例で腫瘍境界は不明瞭で内部は混合エコーであった。次に標本エコー画像を用いて筋層因子と病理学的特徴を比較した。pT (pT0/1, n=12 vs. pT2/3, n=11) と筋層周囲長 (36.2±5.9 mm vs. 44.3±8.9 mm, P=0.025)、筋層欠損長 (22.5±8.0 mm vs. 7.1±7.2 mm, P<0.001)、および筋層欠損比 (63.0±22.8 vs. 16.1±16.0, P<0.001) には有意差があった。病理学的反応 (Grade 1/2, n=20 vs Grade 3, n=3)、筋層周囲長 (40.0±9.0 mm vs 42.6±4.9 mm, P=0.438)、筋層欠損長 (14.5±11.5 mm vs 14.6±4.5 mm, P=1.00) および筋層欠損比 (39.2±32.9% vs 33.8±6.8%、P=0.927) には相関はなかった。

研究 2 では、EUS 画像を用いて後方視的に MDA を測定し pT 期と比較した。非深部遺残 (pT0/1, n=10) vs. 深部遺残 (pT2/3, n=10) と分類したところ、PreMDA (142.5±110.6° vs. 274.0±91.7° , P=0.039)、PostMDA (45.9±49.3° vs. 210.0±98.7° , P<0.001)、MDA 縮小率 (68.9±24.4% vs. 25.1±20.3, P=0.001) 間に有意差がみられた。ROC 解析で MDA 縮小率のカットオフ値を 57%に設定したところ、感度 0.80、特異度 0.90、精度 0.93 で非深部遺残を予測することができた。

【考察】

研究 1 では超音波による残存腫瘍診断の限界と特徴を、研究 2 では EUS で深部遺残を検出することを目的とした。残存腫瘍の病理像とエコー画像を同一断面で詳細に比較したが一部の残存腫瘍は検出不可能であった。補助療法後では腫瘍内および腫瘍周囲の炎症により、腫瘍浸潤が過大評価される可能性があること、また CRT 後には特に正診率が悪いこと、感度は高いが、特異度が低いことが報告されているが、我々の標本エコーを用いた検討でも同様の傾向がみられた。pT0 と pT1a の患者

はすべて、腫瘍消失に伴う瘢痕組織を残存腫瘍と誤認しており、過大診断を引き起こしていた。pT3は食道筋層が破壊され線維化に置換されていたため、診断は容易であった。しかし、残存腫瘍と線維化組織をエコーで区別することは不可能であった。そこで、残存腫瘍がエコーでどのような特徴を示すか詳細に検討した。CRT後の残存腫瘍はNAC後と比べて不均一性を失い、高いエコーレベルを示す傾向があった。病理像では癌細胞の消失に伴い、膠原線維の密度が上昇していることが確認された。その結果、がん細胞と間質成分の比率も変化し、エコーレベルの変化が生じたと考えられた。

これらの結果から、エコーで腫瘍そのものを描出することには限界があると結論付けた。そこで、間接所見として食道筋層に着目した。非深部遺残群の標本エコーでは、深部遺残群に比べて筋層欠損比が小さく、深部遺残群では組織の不均一性により筋層が不明瞭となった。研究2でこの結果をEUSに応用した。筋層欠損比を筋層欠損角で代用し測定したところ、深部遺残、非深部遺残を高い精度で診断することができた。腫瘍の浸潤によって破壊された筋層が、少なくとも観察期間中に再生される可能性は低いため、腫瘍消失に伴う瘢痕収縮の結果を反映しているのではないかと推測した。

補助療法後の患者において、完全奏功や深部遺残の有無の診断能を向上させることは、臨床的な治療の選択肢を大きく広げることができる。内視鏡生検を中心とした通常の内視鏡診断に加え、EUSでの補助診断を加えることで、より低侵襲な治療介入ができる可能性があると考えられた。

【結論】

食道癌術前治療後の局所遺残診断において、EUSを用いて腫瘍そのものを描出するという従来の評価法では限界があった。腫瘍の直接的所見のみならず、食道筋層という間接的所見にも着目することで、EUSの深部遺残診断の精度を向上させる可能性が示唆された。