総説**REVIEW ARTICLE****自家蛍光内視鏡による上部消化管疾患の診断**

上堂 文也, 石原 立, 飯石 浩康

大阪府立成人病センター消化管内科

(平成21年1月28日受理, 平成21年2月9日掲載決定)

Diagnosis of Upper Gastrointestinal Diseases using Autofluorescence Imaging Videoendoscopy System

Noriya Uedo, Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi

Department of Gastrointestinal Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases,

(Received January 28, 2009, Accepted February 9, 2009)

要 旨

自家蛍光内視鏡は、励起光を照射した際に消化管組織中の内因性の蛍光物質から生じる自家蛍光を内視鏡下にとらえ画像化する装置で、各種疾患において異なる蛍光特性の差を内視鏡画像上の色調差として描出することが可能である。Autofluorescence imaging videoendoscopy system (AFI) 画像で咽頭、食道の腫瘍は自家蛍光の明るい緑色の背景粘膜内の蛍光の減弱した紫色の領域として描出される。胃では萎縮のない胃底腺粘膜が蛍光の減弱した赤紫～深緑色に、一方、幽門腺粘膜または萎縮粘膜が緑色に描出される。そのため、胃底腺内の早期胃癌は紫色内の緑色の領域として、また、幽門腺・萎縮粘膜内の早期胃癌は緑色内の紫色の領域として描出される。

キーワード：食道癌, 早期胃癌, 自家蛍光内視鏡**Abstract**

The autofluorescence imaging videoendoscopy system (AFI) produces real-time color images from processing of detected natural tissue fluorescence from endogenous fluorophores by light excitation. In this system, autofluorescence is mainly originated from collagen in the submucosa in the digestive tract, and the mucosa looks green in the AFI images. Neoplasia in the esophagus appears purple area in green background. In the stomach, fundic mucosa looks purple whereas pyloric or atrophic mucosa looks green similar to mucosa in the other digestive tract. Therefore, tumors in the fundic mucosa show green areas in purple background, whereas tumors in the pyloric or atrophic mucosa look purple in green background.

Key words: esophageal cancer, early gastric cancer, autofluorescence endoscopy

1. はじめに

早期診断, 早期治療は消化管癌による死亡を減少させるための有効な手段のひとつと考えられるため, 診断能の高い有効な検査法の開発が望まれている。現在, 内視鏡検査は消化管腫瘍の診断に広く用いられているが, 早期の消化管腫瘍は形態や色調の変化が乏しく, 通常の内視鏡観察のみでその存在や広がりや正確に診断することは時に困難である。従来, 色素を消化管粘膜に噴霧し粘膜表面の形態や機能を強調する色素内視鏡が消化管腫瘍の早期・精密診断に応用されてきたが, 近年, 色素などの薬物の投与なしに内視鏡装置自体で照射光の波長を変えたり, 撮像した画像に電気的な処理を加えることによって画像強調効果を得る観察法 (Equip-based image enhanced endoscopy) が開発され, その臨床的有用性が注目されている^{1,2)}。本稿ではそのうちのひとつである, 自家蛍光内視鏡の上部消化管への応用について概説する。

2. 自家蛍光内視鏡のしくみ

生体組織中に含まれるNADHやポルフィリン, エラスチン, コラーゲンなどは励起光を照射すると微弱な蛍光を発することが知られており, このような内因性の蛍光物質から生じる蛍光は自家蛍光と呼ばれる。蛍光を内視鏡診断に応用する方法として, 外因性に蛍光物質を消化管内に散布または全身投与し, その組織への取り込みの違いから診断する方法があるが, 自家蛍光内視鏡は消化管粘膜から生じる自然の蛍光を内視鏡下にとらえ画像化するため, 薬剤の投与などを全く必要としない。

食道と胃粘膜に青色の励起光 (437 nm) を照射した際に得られる光を粘膜表面近傍において検出し分光を測定すると, 500 nmと630 nm付近のふたつの帯域にピークを持つスペクトラムが得られる (Fig.1a, 1b)。それぞれ癌では正常粘膜に比べて蛍光の強度が全体に減弱しているが, 特に緑の帯域の光の減弱が著しいことがわかる。消化管では粘膜下層のコラーゲンから強い緑の

帯域の自家蛍光が生じることが知られているが, 癌では①粘膜の厚みの増加, ②ヘモグロビン量 (血管密度) の増加, ③細胞質に比べて核では光の透過性が低いいため核/細胞質比の上昇や腺管密度の増加による組織構築の違い, などの要因によって励起光や自家蛍光が吸収されるため蛍光強度が減弱していると考えられる。自家蛍光内視鏡は, このような蛍光特性の違いを内視鏡の画像上に表示する。

3. 新しい自家蛍光電子内視鏡システムの開発

自家蛍光は非常に微弱で肉眼での観察は困難であるため, 撮像には高感度の撮影装置が必要である。自家蛍光をとらえ診断に応用する試みは1930年代より報告されている³⁾。本邦においても1960年代に紫外線を照射した際に生じる自家蛍光を胃カメラにおいて撮像する研究が行なわれ, 切除標本や臨床例において胃粘膜欠損部や癌部では自家蛍光が認められないことなどが示されたが⁴⁾, 当時の写真技術などの制約からも実臨床において早期癌の診断への有用性を見出すことは困難であったため, その後はあまり検討がなされなかった。1990年代に入ると, LIFE (Xillix, Canada)⁵⁾, D-Light/AF system (Karl Storz, Germany)⁶⁾, SAFE-1000 (Pentax, Japan)⁷⁾ など, ファイバー・スコープに高感度の撮像装置を外付けし, 捉えた自家蛍光を画像処理してリアルタイムで疑似カラー表示する装置が開発され, 特に気管支内視鏡分野では広く臨床応用されるに到った。同装置は消化器内視鏡の領域においても臨床検討が行われ, 蛍光観察による消化管癌の診断能向上の可能性が示唆された。しかし, 本システムでは通常の白色光観察もファイバー・スコープにより観察を行う必要があるため, 高解像度の電子内視鏡が汎用されている消化器内視鏡の臨床において, 実用されるまでには到らなかった。2000年代に開発されたAutofluorescence imaging videoendoscopy system (AFI, Olympus Medical Systems, Japan) は, 高感度の撮像素子を電子内視鏡の先端に内蔵した新たな自家蛍光電子内視鏡装置で, 外観・操作性は通常の電子内視鏡と全く同様で, 高解像度の電子内視鏡による白色光観察からボタンひとつで切替えて蛍光観察を行なうことが可能である⁸⁾。AFIは光源 (EVIS-CLV260SL) 内の回転フィルターを通して青色の励起光 (390-470 nm) と緑色の光 (540-560 nm) を順次に照射し, 励起光カットフィルタ (検出波長500-630 nm) をレンズ前面に装着した電子内視鏡で自家蛍光画像と緑の反射光画像をそれぞれ撮像し, プロセッサ (EVIS-CV260SL) で合成して疑似カラー表示する (Fig.2)。AFI画像では自家蛍光, 緑の反射光ともに明るい部分 (正常粘膜) は明るい緑色に, 自家蛍光のみが減弱した部分 (腫瘍部など) はマゼンタ～赤紫色に, Hbなどによって自家蛍光も緑色光も吸収された部分 (血管, 炎症など) は深緑色に描出される (Fig.3)。また, 最近新しい自家蛍光電子内視鏡装置であるSAFE-3000 (Pentax, Japan) についても消化管での臨床検討が報告されている⁹⁾。

Fig.1 Autofluorescence spectral patterns of an early esophageal and a gastric cancer

Fig.2 A principle of autofluorescence imaging videoendoscopy system

Fig.3 Color in the AFI images

4. 早期食道癌のAFI画像

蛍光観察で食道癌は限局した自家蛍光の減弱した領域 (LIFE-GIでは濃赤色, AFIではマゼンタ～赤紫色) として描出される (Fig.4). 食道癌発生の高危険群である頭頸部癌症例を対象にしてスクリーニング能を評価すると, 蛍光観察では白色光観察に比べて食道癌をより多く拾いあげる傾向があった¹⁰⁾. ただ, 逆流性食道炎やグライコジェニック・アカントーシスなどの偽陽性病変が多く, 問題点のひとつと考えられた. また, 原発巣である頭頸部領域の腫瘍に対しても, 白色光観察に比べて描出が良好であった (Fig.5). 咽喉頭部は色素噴霧が困難であることから, 同部位での病変の発見や広がり診断への有用性について期待が持たれる.

5. 早期胃癌のAFI画像

通常, AFI画像で食道, 大腸などの消化管粘膜は明るい緑色に描出されるが, 胃は他の消化管には無い特異な酸分泌機能をもつ胃底腺が存在するため, その蛍光特性

Fig.4 An endoscopic view of a case with early esophageal cancer. A tumor looked purple in green background in AFI images (a). The tumor was not clear in white light images (b).

Fig.5 An endoscopic image of flat hypopharyngeal cancer in the left pyriform sinus. In AFI image, it appears purple in the green background (a). The tumor was obscure in white light images (b). Magnifying NBI image shows brownish areas at the tumor (c).

Fig.6 An endoscopic image of Type 0IIc early gastric cancer in the greater curvature in the gastric body. AFI image showed green area in purple background (b).

Fig.7 There is a Type 0IIa+IIc early gastric cancer at the greater curvature in the antrum. AFI showed it a purple area in the green background (a). The faint redness may be noted in white light images. There was a network of irregular micro vessels in a depressed area indicating it was neoplasia.

は大きく異なり, 萎縮のない胃底腺粘膜は自家蛍光が減弱した赤紫～深緑色に, それに対して, 幽門腺粘膜または萎縮性胃炎により胃底腺の減少した萎縮粘膜は他の消化管と同様に明るい緑色に描出される. したがって, Helicobacter pylori感染に伴う胃体部の萎縮性胃炎は AFI

画像で未渡色の領域の広がりとして認識することができる。

AFI画像での早期胃癌の色調は形態によって異なり、隆起・平坦型の早期胃癌はほとんどが紫色に、それに対して、陥凹型は大半が緑色に描出される。したがって、胃底腺内の陥凹型癌は紫色の背景粘膜内の緑色の領域として、一方、幽門腺または萎縮粘膜内の癌は緑色の背景粘膜内の紫色の領域として描出されることが多い¹¹⁾。

AFI画像上での色調パターンの違いは、萎縮粘膜や幽門腺粘膜では粘膜が薄く血流もやや乏しいため粘膜下層からの自家蛍光が強く発せられるのに対して、胃底腺粘膜は厚く血流が豊富なため自家蛍光が減弱し、また、隆起型の癌は病巣の厚みや血流の増加によって蛍光が減弱するが、陥凹型の癌は粘膜の厚みの減弱や腫瘍自体の線維化などの組織学的な変化によって蛍光強度が相対的に強いことによると考えられる。

6. 現状と今後の展望

従来の自家蛍光内視鏡は画質や操作性の面からも日常臨床での汎用は困難であったが、新たな自家蛍光電子内視鏡システムは通常の高解像度の電子内視鏡検査からボタンひとつで切り換えて蛍光観察を行うことができる。現在、早期食道癌、Barrett食道の腫瘍、胃癌のスクリーニングや広がり診断に対する有用性について限られた症例数での報告がなされているが、画質や診断精度の面からも未だ改善の余地が多く残されている。今後さらなる装置・機器の改良が進み、多数例での臨床試験にもとづいた成績がでることで、新しい消化管疾患の診断体系の構築に活用されることが期待される。

参考文献

- 1) Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S, et al.: American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technology Assessment on Image-Enhanced Endoscopy. *GASTROENTEROLOGY*, 134: 327-340, 2008.
- 2) 丹羽寛文, 田尻久雄: 内視鏡観察法に関する新たな分類の提唱. *臨床消化器内科*, 23: 137-141, 2008.
- 3) Sutro CJ, Burman MS.: Examination of pathological tissue by filtered ultraviolet radiation. *Arch Pathol*, 16: 346-349, 1933.
- 4) 三輪剛: 胃疾患の経過に関する研究. *Gastroenterol Endosc*, 7: 263, 1965.
- 5) Haringsma J, Tytgat GN, Yano H, et al.: Autofluorescence endoscopy: feasibility of detection of GI neoplasms unapparent to white light endoscopy with an evolving technology. *Gastrointest Endosc*, 53: 642-50, 2001.
- 6) Herth FJ, Ernst A, Becker HD.: Autofluorescence bronchoscopy—a comparison of two systems (LIFE and D-Light). *Respiration*, 70: 395-8, 2003.
- 7) Adachi R, Utsui T, Furusawa K.: Development of the autofluorescence endoscope imaging system. *Diagn Ther Endosc*, 5: 65-70, 1999.
- 8) Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al.: A novel videoendoscopy system by using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophagogastric cancers. *Gastrointest Endosc*, 62: 521-8, 2005.
- 9) H. Imaeda, K. Kashiwagi, N. Hosoe, et al.: A Novel

Autofluorescence Video Endoscopy System (SAFE-3000) for Diagnosis of Gastric and Esophageal Neoplasms *Gastrointest Endosc*, 65, AB337, 2007.

- 10) 上堂文也, 石原立, 飯石浩康, ほか: 自家蛍光内視鏡検査による食道癌の診断. *胃と腸*, 43: 1471-1478, 2008.
- 11) 上堂文也, 石原立, 飯石浩康: 早期胃癌2009---自家蛍光内視鏡・赤外線内視鏡. *胃と腸*, 2009(印刷中).

著者紹介

上堂 文也(Noriya Uedo)

現職: 大阪府立成人病センター消化管内科副部長

生年月日: 1966(昭和41)年8月12日(満42歳)

本籍: 大阪府

学歴・職歴

1992(平成4)年3月 鹿児島大学医学部卒業. 1992(平成4)年4月 大阪大学医学部附属病院第2内科研修医. 1992(平成4)年6月 市立川西病院内科. 1994(平成6)年6月 大阪府立成人病センター第3内科研修医. 1996(平成8)年6月 大阪府立成人病センター第3内科レジデント. 1998(平成10)年4月 大阪府立成人病センター第3内科医員. 2000(平成12)年3-5月 University Hospital of Cleveland客員医師. 2001(平成13)年4月 大阪府立成人病センター第3内科診療主任. 2005(平成17)年4月 大阪府立成人病センター消化器内科医長. 2006(平成18)年4月 地方独立行政法人大阪府立病院機構. 大阪府立成人病センター消化器内科医長兼内視鏡教育研修センター副所長. 2008(平成20)年4月 大阪府立成人病センター消化器内科副部長 兼内視鏡教育研修センター所長代行.

免許・資格

1992(平成4)年6月12日 医師免許(医籍登録番号 第345974号). 2004(平成16)年3月25日 医学博士号: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine投与ラットにおけるインターロイキン β の胃発癌促進効果: *Helicobacter pylori*による胃発癌メカニズムの解明.

加入学会・研究会

日本消化器病学会(専門医, 近畿支部評議員). 日本消化器内視鏡学会(指導医, 支部評議員, 本部学術評議員) 日本胃癌学会. 日本食道学会(評議員). 日本臨床腫瘍学会. 米国消化器内視鏡学会

賞与

臨床食道専門研究会助成, 大阪対がん協会助成, 大阪成人病予防協会研究助成, 大和証券ヘルス財団助成, 内視鏡医学研究振興財団助成

専門分野

消化管癌の内視鏡診断・治療と化学療法