特集／Photodynamic diagnosis, PD

気管支における前癌病変および早期癌の自家蛍光診断法 Autofluorescence Diagnosis of Precancer/Early Cancer of the Bronchus

金 慶一, 池田 徳彦, 奥仲 哲弥, 古川 欣也
小中 千守, 加藤 治文

東京医科大学外科第1講座

〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL 03-3342-6111 FAX 03-3349-0326

Kim KYONG II, Norihiko IKEDA, Tetuya OKUNAKA, Kinya FURUKAWA,
Chimori KONAKA and Harubumi KATOU

Department of Surgery, Tokyo Medical College

6-7-1 Nishishinjuku Shinjuku Tokyo, 160 JAPAN,

要 旨

気管支の正常部位と異常部位では自家蛍光に差があるという現象を基本原理とした蛍光内視鏡を用いて病変部位の早期発見を試みた。今回の臨床成績では扁平上皮化生に対するsensitivityの向上を認めた。また、病巣の浸潤範囲の同定には白色光より蛍光の方が優っていた。

キーワード：蛍光内視鏡、自家蛍光、早期癌、扁平上皮化生

Abstract

Recently several endoscopic fluorescence detection system have been created. Laser light was used for the excitation of autofluorescence, and sophisticated techniques also were necessary to amplify the fluorescence signal as well.

The authors tried to simplify the system with a conventional Xenon lamp excitation and image intensifier. Sensitivity of dysplasia increased in fluorescence endoscope compared with the white light.

In this paper, developed endoscope for detection of tissue/mucosal autofluorescence is evaluated.

Key words : autofluorescence, early cancer, squamous metaplasia

1 緒 言

肺癌死亡率の増加は世界的な傾向であり、この原因は

肺癌発生の増加と発見の遅延が考えられる。肺癌が一般に悪性度の高い固形腫瘍である限り、肺癌制圧のために

図 1 a

光源 (Xe-Lamp) からの出射光はIR CUT FILTERにより赤外光がカットされ、EX FILTERにより420～480nmの波長の光が励起光としてLIGHT GUIDEを通して被検部に照射される。自家蛍光像はIMAGE GUIDEによって伝達されFL FILTER(520～600nmの波長の光を透過)を通り、イメージ・インテンシファイヤー (I.I.) に至る。

は第一次予防と早期癌、いわゆる治癒する肺癌の発見が必須と考えられる。しかし、早期癌、とりわけ上皮内癌は気管支粘膜の微細な変化を示すのみであり、内視鏡的に発見困難な症例が存在する¹⁾。このような病巣を発見するために全区域支の擦過細胞診や洗浄細胞診などの方法があるが、我々の施設では光線力学的診断法を行ってきた^{2) 3)}。この方法は検査の前に腫瘍親和性物質の投与を必要とするが、現在この薬剤は保険適応となっていないこと、また日焼けなどの副作用があり、ルーチンの検査となるには限界があると考えられる。Lamは腫瘍親和性物質などの薬剤を用いず、気管支の自家蛍光を利用した蛍光内視鏡を開発し、これにより前癌病変(扁平上皮化生)、早期癌の診断率を向上しえた^{4) 5)}。今回我々は通常の気管支鏡光源を用いた簡便な蛍光診断システム⁶⁾を試作したのでその成績につき報告する。

2 対象および方法

1) 蛍光内視鏡システム

①原理

基底状態にある分子を励起して高エネルギー準位にしたとき、励起分子のエネルギーは回りの分子との衝突に

図 1 b

東京医大式 fluorescence endoscope system.

より熱エネルギーとして放出され、エネルギー単位は段階的に下降する。最低のエネルギー単位になってなお、基底状態とのエネルギー差が大きく、放射以外によりエネルギーの損失が起こらないときには分子は光を放出することにより非活性化し基底状態に戻る。このとき放射される光が蛍光である。青色領域の波長の光を気管支の正常部位に照射した場合、緑色領域の反射光(自家蛍光)を発するが、癌、前癌病変では自家蛍光が減衰する⁷⁾。この事実が蛍光内視鏡システムの基本原理となる。

②構 造

東京医大では蛍光内視鏡をより一般的なスクリーニングに使用できるように、旭ペンタックス、浜松ホトニクスと協同でより簡便な装置を開発した。光源にはレーザーを用いず、白色光にexcitation filterのみを用い、反射光をemission filterとimage intensifierを用いて増幅することによりリアルタイムの蛍光画像が得られる(図1 a, 図1 b)⁶⁾。

Xe-Lamp光源からの出射光はIR-CUT filterにより赤外光がカットされ、excitation filterにより420~480 nmの波長の光が励起光としてlight guideを通して披検部に照射される。照射された披検部の中では正常な粘膜が自家蛍光を発するが、粘膜上皮に早期癌のある場合には粘膜の自家蛍光が弱くなる。自家蛍光像は対物レンズで結像しimage guideによって伝達され接眼レンズからfluorescence filterを通過する。この際520-600nmの波長の光が通過され、image intensifier (I.I.)に至る。I.I.により増幅された自家蛍光像のみがTV CAMERAで撮影されたモニターにリアルタイムで映される。よってモニター上では披検部の正常粘膜のみが自家蛍光を発し、病変部は520-600nm領域の自家蛍光が減衰するため病変の診断が可能となる。

2) 対 象

肺癌を疑った症例、喀痰細胞診異常の症例48例(表1)に対し、従来の気管支鏡検査に続いて蛍光内視鏡検査を行った。原則的にどちらか一方、あるいは両方で異常を認めた部位に生検を施行し、病理組織学的に検討した。62ヵ所に生検を施行し正常24ヵ所、化成17ヵ所、早期癌2ヵ所、進行癌19ヵ所であった。

3 結 果

進行癌症例(表2 a)

進行癌は19ヵ所存在したが、白色光・蛍光とも診断可能であり、診断率に差は認められなかった。

早期癌症例(表2 b)

早期癌は2ヵ所存在したが、白色光・蛍光とも異常部位の診断は可能であった。しかし、両者を併用することにより浸潤範囲をより明確に把握することが可能であった。

症例を呈示する。検診で喀痰細胞診陽性(扁平上皮癌)であったため検査を施行したところ、右B3に表層浸潤型の早期癌を発見した。蛍光内視鏡では癌病巣に一致して正常蛍光(緑色)の低下を認める(図2 a, 図2 b)。腫瘍の浸潤範囲を客観的に把握し得ると考える。

扁平上皮化生(表2 c)

化成病変17ヵ所のうち6ヵ所が白色光で発見不可能で、蛍光のみで発見された。症例は右B8の扁平上皮化生である。白色光では病巣の発見が困難であるが、蛍光画像では分岐部に正常蛍光の消失した陽性所見を認める(図3 a, 図3 b)。扁平上皮化生に対するsensitivityは白色光64%, 蛍光100%であった。

慢性炎症(表2 d)

組織学的に活動性の病変が認められなかった24部位に関しては、8部位がコントロールバイオペシーであるが、蛍光像で7ヵ所、偽陽性の部位が存在した。これらは基

表1 Auto-Fluorescence Bronchoscopy
48 cases

Normal tissue	24 sites
Squamous metaplasia	17
Carcinoma in situ	2
Invasive sq. cancer	19
Total	62 sites (48 cases)

表2 a Auto-Fluorescence Bronchoscopy
histologically proven "SQ. CA."
19 Lesions

BF-finding \ AF-finding	AF-finding	
	negative	positive
negative	0	0
positive	0	19

表2 b Auto-Fluorescence Bronchoscopy histologically
proven "Carcinoma in situ"
2 Sites

BF-finding \ AF-finding	AF-finding	
	negative	positive
negative	0	0
positive	0	2

表 2 c Auto-Fluorescence Bronchoscopy histologically proven "ATYPICAL SQ. METAPLASIA" 17 Lesions

BF-finding \ AF-finding	AF-finding	
	negative	positive
negative	0	6
positive	0	11

表 2 d Auto-Fluorescence Bronchoscopy histologically proven "NORMAL" 24 Sites

BF-finding \ AF-finding	AF-finding	
	negative	positive
negative	8	6*
positive	4	1*

*false positive : reserve cell hyperplasia:3

· thickened basement membrane:4

図 2 a

白色光による右B³の内視鏡所見。
側壁に発赤をともなった癌病巣を認める。

図 2 b

蛍光画像による右B³の内視鏡所見
癌病巣に一致して正常蛍光の低下を認める。

図 3 a

白色光による右B⁸の内視鏡像であるが、特に所見を認めない。

図 3 b

蛍光画像では分岐部に正常蛍光の低下した陽性所見を認める。

底膜の肥厚や杯細胞増生で粘膜の厚みが増すことにより正常の蛍光が減衰したためと考える。

4 考 察

喀痰細胞診は早期肺癌、前癌病変の発見手段として唯一の検査であるが、その異常細胞が由来する病巣を同定しえない症例が経験される。病巣が早期であればあるほど気管支粘膜の変化は微細であり、発見は困難である。気管支鏡は現在に至るまで、画像を鮮明にすることにより診断率を向上させるという方針であったかと思われる。一方、蛍光内視鏡は正常部位と異常部位では自家蛍光の差があるという現象を基本原理としている。青色領域の波長を照射した場合、正常部は緑色領域の自家蛍光を発するが、癌、前癌病変ではこの緑の自家蛍光が低下するため、いわゆるcold spotとなる⁷⁾。今回の臨床成績では進行癌、早期癌とも病巣の発見率自体は白色光、蛍光の間に差は認められなかったが、病巣の浸潤範囲の把握は蛍光画像の方が勝っていた。しかるに気管支形成術の様な厳密な切除範囲の決定が必要な症例やレーザー治療前に照射範囲の設定が必要な場合は蛍光内視鏡の良い適応と考えられた。

扁平上皮化生に関してはどの程度の頻度で癌に移行するかは不明であるが、実験的には悪性化する潜在的な性質を有している⁸⁾。白色光では扁平上皮化生に関するsensitivityは64%であるのに対し、蛍光内視鏡では100%と明らかに優れていた。Lamも蛍光診断により扁平上皮化生の診断率を50%向上し得たと報告している⁹⁾。

一方、蛍光内視鏡では気道の慢性炎症を(偽)陽性と診断する傾向があった。これは炎症により基底膜が肥厚することにより正常の自家蛍光が減衰したためと考えられる。

蛍光内視鏡は従来の内視鏡と併用することにより、病巣の浸潤範囲の同定や前癌病変の発見率の向上に有用であり、時間も10分程度の延長を要するのみである。気管支鏡検査の際にルーチンに併用することでより精密な気管支の検査が可能と考える。

文 献

- 1) Woolner, L. B., Fontana, R. S., Cortese, D. A. et al. : Roentgenographically occult lung cancer-Pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10 year period. Mayo. Clin. Proc., 59 : 453-466, 1983.
- 2) Furuse, K., Fukuoka, M., Kato H. et al. : A prospective study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. J. Clin. Oncol., 11 : 1852-1322, 1993.
- 3) Hayata Y., Kato, H., Konaka, C., Okunaka, T. : Photodynamic therapy in early stage lung cancer. Lung Cancer, 9 : 287-294, 1993.
- 4) Lam, S., MacAulay, C., Hung, J., LeRiche, J., et al. : Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. J Thorac Cardiovasc Surg, 105 : 1035-1040, 1993.
- 5) Lam, S., MacAulay, C., Ikeda, N., LeRiche, J., et al. : Early Localization of Bronchogenic Carcinoma. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, 1 : 75-78, 1994.
- 6) Kato, H., Okunaka, T., Ikeda, N., Konaka, C., : Application of Simple Imaging Technique for Fluorescence Bronchoscope : Preliminary Report. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, 1 : 79-81, 1994.
- 7) Palcic, B., Lam, S., Hung, J., MacAulay, C. : Detection and Localization of Early Lung Cancer by Imaging Techniques. Chest, 99 : 742-743, 1991.
- 8) Konaka, C., Auer, G., Nasiell, M. et al. : Pathogenesis of squamous bronchial carcinoma in 20-methylchoanthrene-treated beagle dogs. Analyt. Quant. Cytol., 4 : 61-71, 1982.