

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590689

研究課題名（和文）分光特性を用いた消化管壁および癌の血管構造の 3 次元再構築技術の開発

研究課題名（英文）3D-reconstruction of neovascularized vessels of gastrointestinal carcinoma using spectral characteristics

研究代表者

町田 浩久（Hirohisa Machida）

大阪市立大学大学院・大学院医学研究科・非常勤講師

研究者番号：00382078

研究成果の概要（和文）：消化管癌を構成する血管構築は、癌特有の血管新生によって正常血管構築に比べて血管の走行や太さ、密度、形態に大きな変化をもたらされる。研究目的は消化管壁への光の到達深度が波長依存性であることを利用して、癌を異なる波長光を用いて観察、得られた画像から血管を抽出するための解析方法を検討すること。結果は消化器癌の血管異型性と深達度は相関することが示唆され治療方針決定において重要な所見であった。しかし、血管評価の個人間・個人内での再現性という点では更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：The vascular structure of the gastrointestinal (GI) carcinoma consist of the neovascularized vessel, which is specific for the carcinoma representing a high vessel density, moderately or markedly distorted vessel. The aim of the present study was the evaluation of the vascular structure of GI carcinoma by various wave-length of the illumination light based on the theory which the light penetration depth within the tissue highly depends on the wave-length and the development of a new analysis method for the 3D reconstruction of neovascularized vessel to estimate the invasion depth of GI carcinoma depending on the neovascularized vessel characteristics. From the result of the present study, the atypism of the neovascularized vessel seemed to be correlated with the invasion depth of carcinoma, and it may be important in making decision of the treatment. However, the reproducibility of estimating vessel atypism was relatively not reliable in the intra- or inter-observer agreement.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2011 年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2012 年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：消化器内視鏡、画像解析、血管新生、腫瘍血管

1. 研究開始当初の背景

□ 消化管に発生する癌に対する治療は、局所

治療によって治癒が見込める早期癌の多くは内視鏡治療の適応となり、これらを治療前に効率よく抽出することが重要である。その

ため治療前の精密検査時にリンパ節転移のリスクと相関する癌の壁深達度を正確に評価することが重要である。消化管粘膜を構成する血管は一つの腺管を蜂窩状に取り囲むように規則正しく配列している。正常粘膜に対し、大腸腺腫や大腸癌を構成する血管では、腫瘍が産生する血管内皮増殖因子などによって血管新生が現れ、その組織学的異型度が高くなる。組織学的異型度と血管形態の異型度は相関することから、これらの血管像を評価することで病変の組織学的異型度を推測することも可能である。

2. 研究の目的

消化管壁への光の到達深度が波長依存性であることを利用して、癌を異なる波長光を用いて観察、得られた画像から血管を抽出するための解析方法を検討すること。

3. 研究の方法

・消化器内視鏡での通常光観察、色素観察、特殊光観察下で癌病巣およびその表層に増生した腫瘍血管を詳細に観察する。また同病変を切除し、標本の病理組織学的検討結果と照らし合わせる。

・新生血管構造の分子学的決定因子の基礎的検討として、ラットを用いた DNA チップにより胃における新生血管構造を規定する分子群の同定の網羅的な解析を行う。

4. 研究成果

・食道癌、胃癌、大腸癌における血管の異型性と癌の深達度は相関していることが示唆され、治療方針を決定する上で重要な所見の

| 結果 -深達度診断能- | | | | | |
|----------------|-------------|---------|---------|---------|----|
| N=69 | | | | | |
| IPCL | 病理組織学的進達度診断 | | | | 合計 |
| | HGIN | LPM | MM/SM1 | SM2< | |
| IV | 6 (100) | | | | 6 |
| V-1 | 15 (48) | 15 (48) | 1 (3) | | 31 |
| V-2 | 2 (13) | 6 (38) | 6 (38) | | 16 |
| V-3 | | 2 (17) | 8 (87) | 2 (17) | 12 |
| V-N | | | | 1 (100) | 1 |
| 合計 | 23 (35) | 25 (38) | 15 (23) | 3 (5) | 66 |

(): %
HGIN: high grade intraepithelial neoplasia
Dept. of Gastroenterology, Osaka City University

一つと考えられた。

| 結果 治療適応に対する深達度診断 | | | | |
|---------------------|------------------|----------------|-------------|----|
| N=69 | | | | |
| IPCL | 病理組織学的進達度診断 | | | 合計 |
| | HGIN/LPM 絶対適応 | MM/SM1 相対適応 | SM2< 適応外 | |
| IV/V-1/V-2 | 48 (86.7) | 7 (13.2) | | 53 |
| V-3 | 2 (16.7) | 8 (88.8) | 2 (16.7) | 12 |
| V-N | | | 1 (100) | 1 |
| 合計 | 48 (72.7) | 15 (22.7) | 3 (4.5) | 66 |

(): %
HGIN: high grade intraepithelial neoplasia
Dept. of Gastroenterology, Osaka City University

今回の研究で行った検討を以下に示す。

食道表在癌の深達度診断は粘膜表層の新生血管 (IPCL) の異型度が重要な所見となる。上記に示すように、2006年8月から2009年9月までに NBI 拡大併用拡大観察を行い、内視鏡治療もしくは外科手術を施行した食道表在癌 57 例 66 病変を対象とした検討では、通常光観察による食道癌の心胆都度診断の正診率が 80-85% であるのに対して、NBI 併用拡大観察では 83.3% であり、50mm 大以下の病変では 88.1% であり上乗せ効果が期待できると考えられた。また、これら IPCL の異型度から評価した深達度と食道がん治療ガイドラインによる治療適応とを対応したところ、絶対適応病変での正診率は 86.7% と良好で、相対適応病変では 66.8% であり不十分であった。相対適応病変で正診率が低くなった原因としては、病変径が大きくなった場合、病変内の角化や出血などの影響により IPCL の観察や判断が難しくなることが考えられた。

・消化管癌の深達に関して内視鏡診断という点から考えると、診断の再現性が問題となる。大腸癌における再現性の検討では、色素観察と同等もしくはやや低かった。血管評価の上乗せ効果を見るために更なる検討が必要と考えられた。

今回の研究で行った癌における内視鏡診断の再現性について従来法と比較検討した結果を以下に示す。

結果 各分類の正診率

CP分類

| | | 病理診断 | | | | |
|-----------|-----|------|-----|-----|-------------|-------------|
| | | 非腫瘍 | 腫瘍 | 合計 | sensitivity | |
| 内視鏡 診断 | 非腫瘍 | 4 | 13 | 17 | 87.1 | specificity |
| | 腫瘍 | 1 | 88 | 89 | 80.0 | PPV |
| 合計 | | 5 | 101 | 106 | 98.9 | NPV |
| | | | | | 23.5 | Accuracy |
| | | | | | 86.8 | |

工藤・鶴田分類

| | | 病理診断 | | | | |
|-----------|-----|------|----|-----|-------------|-------------|
| | | 非腫瘍 | 腫瘍 | 合計 | sensitivity | |
| 内視鏡 診断 | 非腫瘍 | 8 | 4 | 12 | 95.7 | specificity |
| | 腫瘍 | 11 | 89 | 100 | 42.1 | PPV |
| 合計 | | 19 | 93 | 106 | 89.0 | NPV |
| | | | | | 66.7 | Accuracy |
| | | | | | 86.6 | |

3人の完全不一致例・分類不能症例は除く

結果 各分類の一致率 (Interobserver agreement)

NBI拡大観察

CP分類 $\kappa = 0.587$
腫瘍・非腫瘍 鑑別 $\kappa = 0.721$

色素拡大観察

工藤・鶴田分類 $\kappa = 0.765$
腫瘍・非腫瘍 鑑別 $\kappa = 0.917$

κ 係数

- 0.00 ~ 0.19: Poor
- 0.20 ~ 0.39: Fair
- 0.40 ~ 0.59: Moderate
- 0.60 ~ 0.79: Good
- 0.80 ~ 1.00: Excellent

大腸腫瘍に対する内視鏡診断基準として、腫瘍表層の新生血管の形態から質的診断(腫瘍・非腫瘍の鑑別)、癌の深達度診断を行うCapillary pattern分類(CP分類)が提唱されている。上記に示すように当院でNBI併用拡大観察および色素拡大観察を行い内視鏡切除を行った15mm以下の112病変を対象として、腫瘍・非腫瘍の鑑別診断と内視鏡医間の一致率を検討したところ、CP分類は従来から標準的診断法とされる色素拡大観察に比較しても腫瘍と非腫瘍の鑑別で同等であり有用であった。また内視鏡診断の再現性という点では、色素拡大観察には及ばないものの内視鏡医間で良好な一致率が得られた。しかし、CP分類単独で内視鏡診断を行うには、病変によっては血管構造の判別が困難なものなどで術者間にばらつきが生じており、今後、さらなる検討が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Minamino H, Machida H, Tominaga K, Sugimori S, Okazaki H, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophageal stricture after

endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal carcinoma. Dig Endoscopy 2013 25(2):200-3 査読有り

- ② Hirohisa Machida, Kazunari Tominaga, Hiroaki Minamino, Satoshi Sugimori, Hiroo Okazaki, Hirokazu Yamagami, Tetsuya Tanigawa, Kenji Watanabe, Toshio Watanabe, Yasuhiro Fujiwara, Tetsuo Arakawa. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. Endoscopy 44(6); 2012, 622-5 査読有り

[学会発表] (計4件)

- ① Yasuaki Nagami, Hirohisa Machida, Kazunari Tominaga, Masami Nakatani, Natsuhiko Kameda, Satoshi Sugimori, Hirotohi Okazaki, Tetsuya Tanigawa, Naoshi Kubo, Masatsugu Shiba, Kenji Watanabe, Toshio Watanabe, Yasuhiro Fujiwara, Masaichi Ohira, Tetsuo Arakawa Final Result of a Prospective Non-Randomized Study for Accuracy of Detection and Diagnosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Tandem Non-Magnifying Endoscopy With Narrow-Band Imaging and Iodine Staining ASGE DDW2012 2012.5.19-22 San Diego's PETCO Park, USA
- ② 町田浩久 食道憩室を合併した食道表在癌に対しESDを施行した2例 日本消化器学会 2012.02.10 仙台
- ③ Hirohisa Machida. New trends in colorectal cancer diagnosis. An interdisciplinary collaboration between histopathology and gastroenterology. European Cancer Prevention Organization 2011.11.20 Zoology Institute, Liège, Belgium
- ④ 永見康明、町田浩久、富永和作 NBI併用非拡大観察による食道表在癌スクリーニング ヨード染色法との比較 日本消化器内視鏡学会 2011.10.23 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

町田 浩久 (MACHIDA HIROHISA)
大阪市立大学・大学院医学研究科・非常勤講師
研究者番号：00382078

(2) 研究分担者

藤原 靖弘 (FUJIWARA YASUHIRO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：40285292

渡邊 俊雄 (WATANABE TOSHIO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：50336773

富永 和作 (TOMINAGA KAZUNARI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：80336768

(3) 連携研究者

該当なし