

令和元年6月11日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16611

研究課題名(和文)共焦点レーザー内視鏡による術中リンパ節転移診断および胸膜浸潤診断の確立

研究課題名(英文)Evaluation of feasibility of confocal laser endomicroscopy for visceral pleural invasion diagnosis of lung cancer

研究代表者

澤田 徹 (SAWADA, Toru)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：60522258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌の胸膜浸潤は術後病理診断により確定するが、術前・術中に診断できれば術式選択を含む治療方針決定に役立つ。共焦点レーザー内視鏡(Confocal Laser Endoscopy:CLE)が、肺癌の胸膜浸潤診断の精度向上に有用であるか検討を行った。CLEで正常胸膜を観察すると、臓側胸膜の外弾性膜に一致する微細な網目状構造を確認でき、胸膜浸潤部ではこの網目状構造の消失を認めた。胸膜変化を認める35例の肺癌手術症例を対象に、CLEで胸膜浸潤診断を行った。CLEを用いた胸膜浸潤診断は、感度100%、特異度93%、正診率75%であり、CLEは有用な手段と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸膜浸潤の診断は、術後の病理診断によって確定するが、術前または術中に診断できれば術式選択を含む治療方針決定のための有力な情報となる。従来の白色光における術中胸膜浸潤診断は術後最終病理結果を待たなければならないジレンマがあり、診断の精度向上は常に課題にあがる。今回、CLEを用いることで診断精度が向上することにより、今後術式を選択する際、より患者の有益である術式を選択することができる。

研究成果の概要(英文)：It is difficult to diagnose visceral pleural invasion (VPI) of non-small cell lung cancer (NSCLC) by preoperative imaging or intraoperative macroscopic findings, and VPI is usually diagnosed by postoperative pathologic examination. Confocal laser endomicroscopy (CLE) is an innovative technique for real-time, non-invasive analysis of the surface epithelium. This ex vivo study was conducted to evaluate the feasibility of CLE diagnosis for VPI of NSCLC. We defined defect of reticulated structure, which is usually observed at normal visceral pleura by CLE, of the pleura at the tumor site as a positive finding of VPI in accordance with our preliminary study. Thirty-five patients were included in the study. The sensitivity, specificity, and accuracy of VPI diagnosis by CLE were 100%, 93%, and 75%, respectively. CLE is feasible to diagnose VPI of NSCLC.

研究分野：医歯薬学

キーワード：呼吸器 肺癌 胸膜浸潤 共焦点レーザー内視鏡 自家蛍光

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌治療において、正確な病期診断は術式を含む治療法決定に重要である。また、末梢小型肺癌に対する区域切除の有効性が報告されるようになり、区域切除の葉切除に対する非劣性を検討する多施設共同研究(JCOG0802/WJOG4607L)が進行中である。区域手術はc-N0またはs-N0と診断された症例に適用されるが、術後の病理診断で診断が覆ることがしばしばある。また、胸膜浸潤も術前術中診断が困難な因子であり、術後に胸膜浸潤が判明し病期がupstageすることがある。縮小手術が標準手術に対して非劣性であるためには、前述のような予後因子に対する術前術中診断精度を向上させることが重要と考えられる。

胸膜浸潤診断は、病期とそれに基づく術式決定を左右する因子であるにも関わらず、術後の病理で診断されるというジレンマがある。我々はこれまで、自家蛍光内視鏡が術中の胸膜浸潤診断の精度を向上させる可能性に注目してきた。胸膜浸潤の定義に関しては、白色光観察においては、白色変化、顆粒状変化、毛細血管増生のうち1つでも当てはまるものとし、自家蛍光観察に関しては、自家蛍光欠損を認めるものとし、白色光観察による肺癌胸膜浸潤診断は感度60%、特異度57.4%、正診率57%、自家蛍光観察による肺癌胸膜浸潤診断は感度80.6%、特異度70.2%、正診率75%であることを報告した(Takizawa H;EJCTS 2017)。(図1)

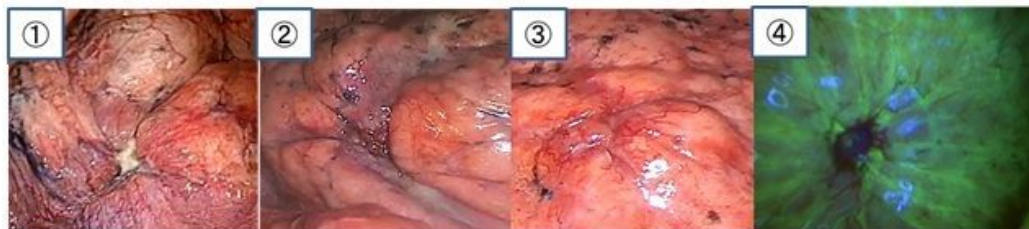


図1：白色光観察による胸膜変化像；①白色変化，②顆粒状変化，③毛細血管増生，自家蛍光観察による胸膜変化像；④胸膜変化部の自家蛍光の欠損

2. 研究の目的

今回、更に胸膜浸潤診断精度の向上が期待できる手段として共焦点レーザー内視鏡;Confocal laser endomicroscopy (CLE) に注目した。通常の内視鏡は表面の拡大視までしかできなかったが、CLEは生体標本の病理像と同等レベルの観察像を得ることを目的に開発されている。臨床応用に関しては、胃(Bok GH, Gastrointest Endosc. 2013)、脳(Martirosyan NL, Neurosurg Focus. 2016)、口腔(Safatle-Ribeiro AV Gastrointest Endosc. 2016)の悪性腫瘍の診断などで報告されているが、胸膜浸潤における報告はなく、肺癌の胸膜浸潤診断の精度向上に寄与される手段と期待し、本研究を立案した。

3. 研究の方法

対象は、術前CTで腫瘍が胸膜に接しており、術中所見で胸腔内癒着がなく、胸膜変化を認められた肺癌手術症例とした。手術室において、病変を含む肺を切除後にCLEを用いた観察を行った。正常胸膜部、腫瘍が存在する胸膜変化部についてCLE観察を行い、画像を記録した。病理評価についてはEVG染色に基づき胸膜浸潤の有無を診断した。

4. 研究成果

(1)CLE で観察したところ,正常胸膜は白色の微細な網目状構造を呈していた.病理学的にも臓側胸膜の外弾性膜であることを確認した.(図2)

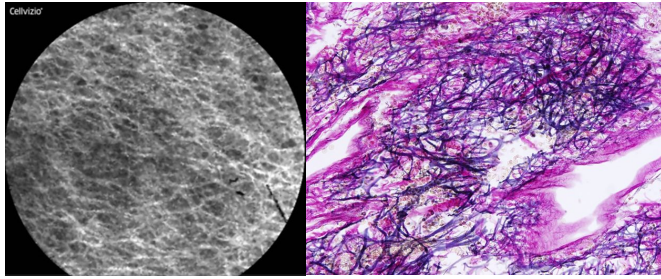


図2
左:正常胸膜のCLEイメージング
右:正常胸膜の水平断のEVG染色

(2)CLE 観察にて胸膜浸潤部周囲では,この網目状構造が粗造となり,浸潤部では構造が消失していた.(図3)

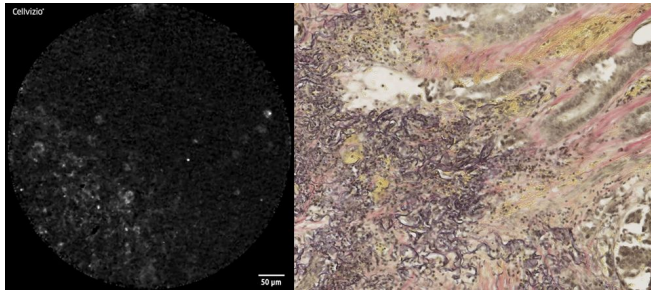


図3
左:胸膜浸潤部のCLEイメージング
右:胸膜浸潤部の水平断のEVG染色

(3)胸膜変化のある部位は網目状構造の変化が多様であるが,CLE スキャンにおいて,半分以上の面積において白色網目状構造の完全な消失を認める症例は病理学的胸膜浸潤を認めることから,白色網目状構造が観察面積の50%以上に完全な消失を認める症例を胸膜浸潤あり(CLE-PL1)と定義した.(図4)消失範囲(50%以上)の決定に関しては呼吸器外科3名の診断結果を基にROC曲線から決定した.

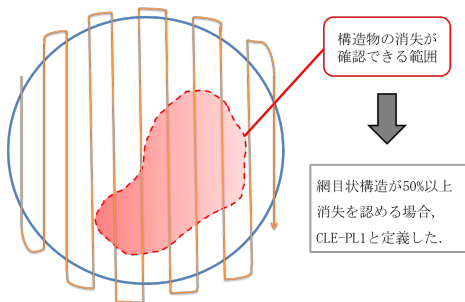


図4 CLE 胸膜変化の観察手順

(4)35例の肺癌患者の切除肺を用いてCLEを行った.(図5,図6)患者背景は,平均年齢70.1歳,男性/女性:21/14,腺癌/扁平上皮癌/その他:25/9/1,平均腫瘍径2.1cm,平均充実径1.3cm,病期分類0/1a1/1a2/1a3/1b/2a/2b/3a/3b:5/10/6/4/5/0/2/0/3であった.

胸膜浸潤に関してはCLE-PL1/CLE-PL0:8/27,pl1/pl0:6/29であり感度100%,特異度93%,正診率75%であった.

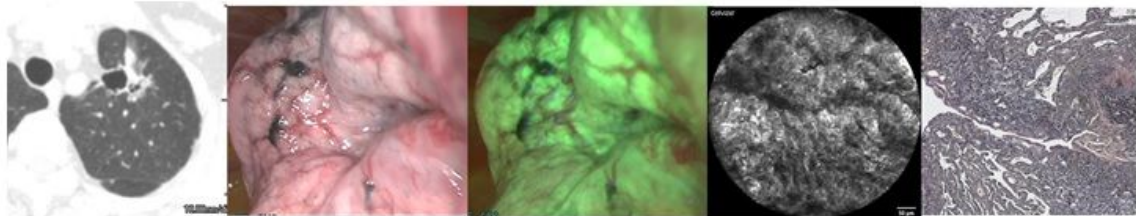


図5 CLE-PL0 p10症例
左から術前胸部CT画像,術中白色光画像,術中自家蛍光内視鏡画像,CLEイメージング,術後病理写真

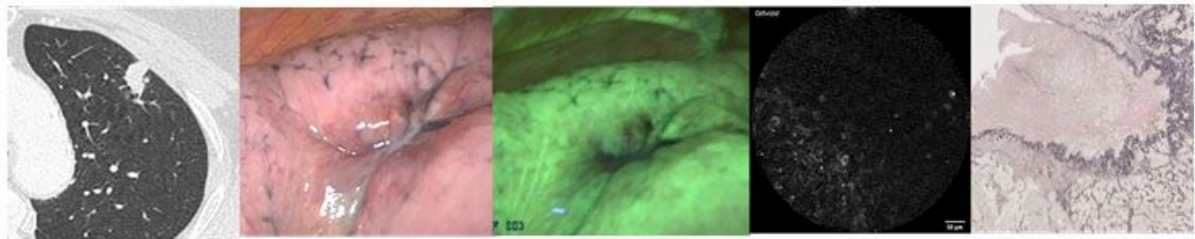


図 6 CLE-PL1 p11 症例

左から術前胸部 CT 画像, 術中白色光画像, 術中自家蛍光内視鏡画像, CLE イメージング, 術後病理写真

(5) CLE 観察による胸膜浸潤評価は感度, 特異度とも白色光観察や自家蛍光観察より良好であり, 診断率向上に寄与する手段と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。