

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860565

研究課題名(和文)共焦点内視鏡による胃癌組織型診断

研究課題名(英文)Histological evaluation of superficial gastric lesions with confocal endomicroscopy

## 研究代表者

炭山 和毅 (Sumiyama, Kazuki)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：90385328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではプローブ型共焦点内視鏡を本邦で初めて導入し、胃病変の腫瘍・非腫瘍の鑑別に有用か検討した。また、診断の再現性や術者の背景による診断精度の影響を検討するため日独8施設の参加する国際多施設共同研究を実施した。その結果、癌は良性腫瘍性病変や非腫瘍性病変に比して腺管構造が不整であること、分化度が下がるにつれて腺窩の不整、小型化、窩間部の距離が長くなることなどが明らかになった。共焦点内視鏡の腫瘍・非腫瘍の鑑別診断精度は通常内視鏡観察より有意に優れて、共焦点内視鏡や病理診断の経験によらず、日本の医師がドイツの医師より、消化器病医が病理医より優れていることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Aims of this study were to evaluate the accuracy of differential diagnosis for superficial gastric lesions (neoplastic or non-neoplastic) using a confocal laser endomicroscopy (CLE) and also to elucidate the influence of the reviewer's clinical backgrounds over the CLE in collaboration with Western (Germany) and Eastern (Japan) institutions. We succeeded to obtain CLE images in all 49 cases without any clinical adverse events. The results of this study demonstrated that CLE provided detailed histological information of the gastric superficial lesions and the differential diagnosis with CLE was more accurate than that with the conventional endoscopic observation. The differential diagnosis of the reviewers' clinical backgrounds influenced the interpretation of CLE for superficial gastric lesions. Reviewers in Japan with the higher prevalence of gastric cancer and gastroenterologists achieved better results in the CLE interpretation.

研究分野：消化器内視鏡

キーワード：共焦点内視鏡 胃癌 国際共同研究

## 1. 研究開始当初の背景

### 胃癌診断における内視鏡診断の役割、および、限界

胃癌の発生リスクが米国のおよそ8倍にも及ぶ日本は未だ胃癌大国と言えるが、日本の胃癌の約半数は早期癌として発見され、施設格差はあるものの全癌協加盟施設の調査では5年生存率が70%以上に達している。胃癌のほとんどが進行癌として見つかる西欧諸国の5年生存率は、概ね20%台にとどまる。一方、粘膜内癌に限れば、先進国全体の5年生存率が90%を超えている事実を考慮すると、黎明期より先駆的存在であった本邦における内視鏡分野の発展と、その恩恵による高い早期癌の発見率が、胃癌予後の向上に大きく貢献したことは疑いの余地がない。近年、内視鏡診断分野においては、分解能やスコープ操作性の着実な向上に加え、Narrow Band Imaging (NBI)やFlexible spectral Imaging Color Enhancement (FICE)等のデジタル画像強調技術(Image Enhanced Endoscopy: IEE)の開発、さらには光学的に80倍程度まで拡大観察が可能な拡大内視鏡の普及により、診断精度が飛躍的に向上した。しかし、光学的画像強調や80倍程度の拡大倍率では腫瘍細胞そのものの異型を直接観察することは不可能であり、粘膜表層の腺管開口部構造の配列の乱れや、周囲毛細血管網の変性など癌の副次的所見を観察して組織学的所見を類推しているに過ぎない。実際、当施設で実施した2つのランダム化比較試験の結果、例えば拡大内視鏡技術や高精細内視鏡を用いたとしても、早期胃癌病変の20%以上が見落とされている可能性が指摘されている(Kato M, et al. Endoscopy. 2007;39:937-41. Toyozumi H, et al. Gastrointest Endosc. 2009;70:240-5..)。現在では早期胃癌症例の多くが、本邦を中心に発達した内視鏡治療法により、内視鏡的に切除されているが、適応はリンパ節転移のリスクが極めて低く、腫瘍細胞が胃壁表層に留まる病変に限られている。胃癌では、腫瘍細胞の組織型によってリンパ節転移のリスクが大きく変わるため、より侵襲の少ない至適治療法を選択するためには、組織型の正確な診断が不可欠である。しかし、従来の内視鏡診断法によって粘膜表層を観察し、病変全体の組織型を正確に把握することは不可能である。また、生検によって病変全体から組織を採取すれば反応性の線維化を惹起し、その後の内視鏡切除が困難になり得る。過去には、腫瘍細胞が明らかに表層に露出している進行胃癌病変に対しても、一回の生検で癌が診断できる確率は70%にすぎないとも報告されている(Sancho-poch FJ et al. Gastrointest Endosc 1978; 24:281-2)。

### 共焦点内視鏡システム

共焦点内視鏡システム(以下、共焦点内視鏡)は、レーザー光と光学技術を使用し生体組織を細胞レベルで視覚化する、通常の卓上型共

焦点顕微鏡と同等の解像度を有する内視鏡技術である。共焦点内視鏡の分解能は極めて高く、約1000倍に拡大された組織像(0.5~1 $\mu$ mの分解能)がリアルタイムに観察できる。従って、実際に組織を採取しなくとも、細胞構造の変化を即座に検出し病理学的に診断を行うことが可能である。共焦点内視鏡は世界的に市販され、生体内で実時間に消化管粘膜の組織診断を行える革新的技術として、その臨床的有用性は広く認知されている。(Kiesslich R, et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(5):883-97)。本邦においても、PENTAX社製のスコープ一体型共焦点内視鏡が薬事承認を受け、当院では平成18年度に本学倫理委員会承認の元、フルオレセイン静注下、もしくは、局所散布下に臨床試験を実施し、共焦点内視鏡観察の安全性や臨床的有用性を確認した(Odagi I, et al. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(5):658-62)。しかし、このスコープ一体型共焦点内視鏡は現時点では本邦での市販化に至っておらず、海外でも有用性は理解されながらも、特殊な内視鏡を必要とするためシステムが高額で、内視鏡径も通常内視鏡より太く、診断手技がやや煩雑などの理由から普及には至っていない。

### プローブ型共焦点内視鏡

本研究では、本邦薬事未承認であるが、国際的にはスコープ一体型システムより普及しているフランスMaunaKea社製の小型プローブ型共焦点内視鏡を臨床導入し、その有用性を検討する。小型プローブ型システムは、小型かつ柔軟で通常観察用内視鏡の鉗子孔を通して使用できることから、安全性も極めて高く、内視鏡観察可能な部位であれば、その全てを観察対象とすることができる(図1)。つまり、あらゆる臓器を対象に、通常の内視鏡検査から細胞レベルまで一括に観察でき、生検に伴う出血などのリスクを回避しながら、即座に正確な病変の質的診断が可能である。

### プローブ型共焦点内視鏡による胃癌組織型診断の想定される意義

良悪性診断や組織型の病理診断は、構造異型と細胞・核異型の程度を組織学的に評価することが基準となっている。しかし、前述のごとく従来の内視鏡所見では癌の副次的所見や腫瘍表層の構造異型を観察しているに過ぎず、確実な良悪性診断を行うには実際に病変組織を採取するしかない。しかし、組織採取で病変全体の組織型を診断することは難しく、また、生検にはsampling errorによる偽陰性のリスクを伴う。プローブ型共焦点内視鏡により生体内病理診断を行うことができれば、病変全体の病理学的評価を通常内視鏡検査中に行うことも可能になり、診断精度の改善ばかりでなく、不要な検査の削減、現在の早期胃癌診断に伴う課題の多くを解

決する可能性がある。

## 2. 研究の目的

プローブ型共焦点内視鏡を用い、早期胃癌症例の観察を行い、その所見を切除標本と対比し、共焦点内視鏡による胃癌病理診断体系の確立を目指す。

表層陥凹型早期胃癌組織型診断における共焦点内視鏡の従来の内視鏡診断法に対する上乗せ効果および診断の再現性を国際多施設共同研究として評価する。

## 3. 研究の方法

### A. 内視鏡検査、症例集積法

20歳以上75歳以下の、他院にてにおいて上部消化管内の病変が疑われ、当院での消化管内視鏡検査目的に紹介となった症例を対象に以下の手順で内視鏡検査を実施した。

- (1) 通常光による肉眼観察を行う。何らかの異常を認めた場合には(2)へ
- (2) インジコカルミン色素を用いた色素内視鏡による観察を行う。良悪性診断が必要と考えられる異常を認めた場合には(3)、(4)、(5)へ
- (3) 拡大内視鏡観察を実施
- (4) 約1000倍拡大の共焦点内視鏡観察を行う。蛍光色素は10% fluorescein sodium 溶液を使用し、投与後、経時的に所見を観察する。
- (5) 観察部を生検、採取組織の病理学的評価を行う。

全ての内視鏡検査の画像は動画として保存した。

### B. 国際多施設共同研究による診断再現性の評価

前向きに40例の早期胃癌症例が集積された時点で全ての保存画像をレビューし、うち良質な画像が得られていた30病変(腫瘍性18病変、非腫瘍性12病変)の通常白色光観動画と共焦点内視鏡画像をネットワーク上のレビューシステムに登録した。

その後、39名の読影者(7名のドイツ3施設の医師と32名日本4施設の医師、6名の病理医、32名の消化器病医が動画をレビューし腫瘍、非腫瘍の鑑別診断を行った。

データは主要評価項目として、通常白色光および共焦点内視鏡を上乗せした場合の腫瘍、非腫瘍の鑑別診断精度とした。

また、副次評価項目として共焦点内視鏡エキスパート対ビギナー、所属施設の国別、消化器病医 vs 病理医、消化器病医、病理トレー

ニング経験あり vs なし等、読影者背景別にマルチレベル多変量解析による鑑別診断に与える影響を解析した。

## 4. 研究成果

Fluorescein sodium 溶液の経静脈投与後、共焦点内視鏡を49例80病変の胃病変症例を対象に実施し、全例で良質な組織像を得ることができた。

その結果、癌は良性腫瘍性病変やその他の非腫瘍性病変、MALTリンパ腫などに比して、腺管構造が不整であること、また、分化度が下がるにつれて腺窩の不整、小型化、窩間部の距離が長くなることなどが明らかになった。特に未分化型癌では腺管構造の荒廃・消失が認められた。

また、共焦点内視鏡による早期胃癌の診断精度の信頼性や再現性を評価するため、日独の本分野における先進的8施設による研究チームを立ち上げ、読影者の臨床的背景によって診断精度にばらつきを生じるか検討した。本検討では18例の腫瘍性病変と12例の非腫瘍性病変の通常内視鏡画像および共焦点内視鏡画像を計39名のレビューワーが読影し、その精度を、消化器病医か病理医か、日本の医師かドイツの医師か、共焦点内視鏡や通常内視鏡の習熟度別等の読影者の臨床的背景別に比較検討した。その結果、本検討対象における共焦点内視鏡の腫瘍・非腫瘍の鑑別診断精度は73.93%で、通常内視鏡観察の65.64%に比べ有意に優れていた( $p < 0.01$ )共焦点内視鏡や病理診断の経験によらず、日本の医師がドイツの医師より、消化器病医が病理医より優れていることが明らかになった(図1)。多変量解析では、共焦点内視鏡が胃病変の腫瘍・非腫瘍の鑑別に有用であること、日本での臨床経験を持つ医師の診断精度が高いこと、過去のCLEの経験はむしろ診断精度(図2)。この結果から、共焦点内視鏡の画像分解能は顕微鏡と同等だが、動画像のリアルタイム読影が求められる共焦点内視鏡による組織診断は、固定組織の静止画を詳細に観察する病理診断よりも通常内視鏡検査の読影に類似し、通常内視鏡観察の経験や技能が診断精度に大きな影響を与えるものと考えられた。

Clinical background of reviewers c o	WLE	95%CI	WLE+CLE	95%CI	p-value
Overall (n=39)	65.64	62.84-68.36	73.93	71.3-76.42	<b>0.0002</b>
with CLE experience (n=7)	64.29	57.4-70.76	75.71	69.34-81.35	0.0195
without CLE experience (n=32)	65.94	62.84-68.93	73.54	70.63-76.31	0.0028
GI physicians and surgeons (GI) (n=33)	66.87	63.84-69.80	75.66	72.86-78.50	<0.01
Pathologists (n=6)	51.32	51.32-66.15	64.44	56.9-71.42	NS
<b>GI vs Pathologists</b>	<b>p=0.038</b>		<b>p=0.002</b>		
German (n=7)	55.71	48.72-62.55	64.9	57.40-70.76	NS
Japanese (n=32)	67.81	64.75-70.76	73.21	73.21-78.71	<0.01
<b>German vs Japanese</b>	<b>p=0.001</b>		<b>p&lt;0.001</b>		
Expert endoscopists with pathological training (n=14)	67.38	62.66-71.84	73.33	68.83-77.50	p=0.002
Expert endoscopists without pathological training (n=17)	67.64	63.39-71.69	77.25	73.37-80.82	p=0.002
<b>Expert w pathological training vs w/o training</b>	<b>p=0.93</b>		<b>p=0.067</b>		

図1: 読影者背景別診断精度

CLE	OR(95CI)	p-value
Country	0.65(0.42-0.99)	0.05
Pathologist	0.78(0.43-1.42)	0.42
Endoscopic experience	1.00(0.62-1.64)	0.99
CLE experience	0.86(0.76-0.98)	0.02
Pathology experience	0.86(0.62-1.19)	0.36

  

Overall	OR(95CI)	p-value
Country	0.61(0.41-0.91)	0.02
CLE	1.51(1.26-1.81)	<0.01
Pathologist	0.88(0.50-1.56)	0.67
Endoscopic experience	1.10(0.70-1.72)	0.69
CLE experience	0.84(0.74-0.94)	<0.01
Pathology experience	0.96(0.71-1.30)	0.79

図2：診断精度に影響を与えうる読影者背景  
CLE = 共焦点内視鏡、Overall=通常観察 + CLE

## 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 3 件)

小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄. 【消化器疾患に対する内視鏡的アプローチの最新情報】共焦点内視鏡を用いた消化器画像診断. 映像情報 Medical 2014; 46(9): 1346-54.

小林雅邦, 炭山和毅, 田尻久雄. 【進化を遂げる消化管内視鏡診断】共焦点内視鏡を用いた消化管検査. 細胞 2014; 46(4): 174-7.

[学会発表](計 5 件)

Sumiyama K, Neumann H, Kobayashi M, Abe S, Nakai Y, Vieth M, Nakajima K, Kieslich R, Tajiri H. Influence of reviewers' clinical backgrounds over interpretation of confocal laser endomicroscopy for superficial gastric lesions. An international multi-centric study. United European Gastroenterology (UEGW2014). Vienna. 2014.10.22

Sumiyama K. Upper GI diagnosis. United European Gastroenterology (UEGW2014). Vienna. 2014.10.20

Sumiyama K. Confocal Endomicroscopy for Upper GI Neoplasia. Digestive Disease Week(DDW2014). Chicago. 2014.5.3

Sumiyama K, Kobayashi M, Ogawa M, Matsui H, Kanba S, Mizuno Y, et al. Comparison of superficial gastric neoplasia diagnosis with a probe based confocal laser endomicroscopy (CLE) between gastroenterology fellows and expert endoscopists without any clinical experience of CLE after a brief WEB-based training. United European Gastroenterology (UEGW2013). Berlin. 2013.10.16

Sumiyama K. Early gastric cancer diagnosis(NBI+ magnification, confocal endomicroscopy). The Asian Pacific Digestive Week / World Endoscopy Organization 2013. 2013.9.21-24.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
炭山和毅 (Kazuki Sumiyama)  
東京慈恵会医科大学 内視鏡科・教授  
研究者番号：90385328

(2)研究分担者 ( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：