



表在型食道扁平上皮癌深達度診断における光学的干 渉断層法(Optical Coherence Tomography)の有効性 に関する研究

著者	八田和久
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/49132

背景: 内視鏡技術の発展に伴い内視鏡治療の対象となりうる消化管早期悪性腫瘍が増 加し、適切な治療方針の選択における正確な術前深達度診断の重要性が増している。 しかし、実地臨床で用いられている診断機器の術前診断能はいまだ充分とはいえず、 新たな診断機器・技術の開発が必要である。光学的干渉断層法(Optical Coherence Tomography; OCT) は低干渉近赤外光を用いた新しい断層画像法で、空間分解能が 約10 µm と詳細な消化管壁断層像の描出が可能で、さらに描出する際に媒体を必ず しも必要としないという特徴がある。食道領域における OCT の有用性を示唆する研 究としては、正常食道壁層構造の描出および Barrett 食道や Barrett 腺癌の仮想生検 (Optical biopsy) による画像診断の可能性についての報告がほとんどである。また、 これまでに、正常食道壁は OCT により明瞭な5層構造として描出され、各々粘膜上 皮層・粘膜固有層・粘膜筋板・粘膜下層・固有筋層に相当し、弱拡大の病理組織像に 近い層構造画像であることが報告されているが、本邦での食道癌の大部分をしめる食 道扁平上皮癌の術前深達度診断における OCT の有用性はこれまでのところ報告され ていない。

目的:表在型食道扁平上皮癌術前深達度診断における OCT の有用性を明らかにする。 対象:東北大学病院倫理委員会にて承認されたプロトコールにインフォームド・コン セントを得た表在型食道扁平上皮癌患者のうち、術前 OCT 画像と切除後病理標本と の比較検討が可能であった 62 例を対象とした。 方法: ラジアル型 OCT 装置にて病変部を内視鏡観察下に描出し、代表的な画像を静 止画として記録し、切除標本における同部位の病理組織像と照合した。本研究は、OCT 深達度診断基準の設定を目的とした第 I 相研究と OCT 診断基準の正診率を前向きに 検討した第 II 相研究に分けて行った。第 I 相研究では、最初の 16 例 35 画像を食道 癌診断・治療ガイドラインに基づいて以下の 3 群に分類し (T1a-EP/LPM 病変; 癌の 浸潤が扁平上皮層もしくは粘膜固有層までに限局するもの、T1a-MM 病変; 癌の浸潤 が粘膜筋板までにとどまるもの、T1b-SM 病変; 癌の浸潤が粘膜下層に達するもの)、 OCT 深達度診断基準を設定した。第 II 相研究では、2007 年 1 月から 2009 年 5 月に 登録された連続症例 46 例 109 画像を対象に、OCT 深達度診断基準に基づく術前診断 の正診率を前向きに検討した。さらに、病変部位による OCT の深達度診断正診率の相 違を検討した。各群の統計学的解析はX²検定もしくは Fisher 直接確率試験で行い、p<0.05 をもって有意差ありとした。

結果:表在型食道扁平上皮癌 OCT 診断基準に基づいた深達度診断の正診率は全体で 92.7%(101/109)と良好であった。T1a-EP/LPM 病変、T1a-MM 病変、T1b-SM 病変 の正診率はそれぞれ 94.7%(74/78)、85.0%(17/20)、90.9%(10/11)であった。OCT 深達度診断の病変部位別正診率は、Ce-Ut: 100%(9/9)、Mt: 89.8%(53/59)、Lt-Ae: 95.1%(39/41)で、病変部位による正診率の有意なばらつきは認められなかった(p=0.79)。 しかし、OCT 深達度診断誤診例の検討により、粘膜上皮癌と正常上皮の鑑別診断や 粘膜下層浸潤部分に関する癌細胞浸潤と炎症細胞浸潤の鑑別診断、および、病変高 1.5 mm 以上の病変での粘膜下層最深部までの描出に基づく診断は困難である傾向を 認めた。

結論:OCT は、詳細な食道壁断層画像を描出でき、表在型食道扁平上皮癌の深達度
 診断正診率が高く、適切な治療方針選択に有用である可能性が示唆された。

Ⅱ 研究背景

内視鏡的粘膜下層切開剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection; ESD)¹⁾⁻⁴⁾などの治療技術の進歩に伴い、消化管悪性腫瘍で内視鏡治療の対象となる早期癌病変が増加している。

2001 年度の日本人の食道癌死亡者数は 10,667 人で、日本人癌死の 3.6 %を占め、 癌種別では男性において 6 番目に多い疾患である⁵⁾。本邦を含めアジア諸国における 食道癌では、欧米と異なり扁平上皮癌が多く、日本人食道癌患者の 92 %は扁平上皮 癌である⁵⁾。食道癌の予後改善のためには、早期発見および正確な病期診断に基づく 適切な治療方針の選択が重要である。表在型食道扁平上皮癌の早期発見に関する内視 鏡診断技術としては、従来用いられていた通常白色光内視鏡では拾い上げ診断の感度 が 55.2%と低率であったが⁶⁾、Narrow Band Imaging (NBI) などの新たな画像強調 技術の有用性が報告されてきており、NBI 併用内視鏡観察では非常に高い感度 (97.2%)が報告されている⁶⁾。今後も NBI 併用内視鏡観察の普及による早期発見例 の増加が予測される。

食道癌の適切な治療方針選択には正確な術前深達度診断が重要で、特に表在型食道 扁平上皮癌については多岐にわたる選択枝から術前診断に相応する治療方針を設定 する必要がある。表在型食道扁平上皮癌のうち、病変が扁平上皮層内にとどまるもの (T1a-EP 病変)や粘膜固有層までに限局するもの(T1a-LPM 病変)はリンパ節転 移の頻度が極めて低いことから、食道癌診断・治療ガイドラインで内視鏡治療適応病 変とされている[¬]。これに対して、癌の浸潤が粘膜筋板にとどまるもの(T1a-MM病 変)は8~9.3%のリンパ節転移のリスクがあり⁸⁾⁹、一般的には手術療法・放射線化 学療法が第一選択とされるが、合併症や後遺症の可能性の観点から内視鏡治療適応拡 大病変として位置づけられている[¬]。病変が粘膜下層まで達するもの(T1b-SM病変) はリンパ節転移の頻度が17~49%と高率で⁸、進行癌に準じた外科的手術や放射線・ 化学療法などの治療法が第一選択とされている[¬]。このように、表在型食道扁平上皮 癌の治療方法のうち内視鏡治療は低侵襲で、合併症および後遺症のリスクからは有用 性が高いと考えられるが、治療による根治性を担保するためには、より正確な術前深 達度診断が必要である。

表在型食道扁平上皮癌深達度診断の際に、現在用いられている内視鏡技術として通 常白色光イメージング、画像強調イメージング、断層イメージングが挙げられる¹⁰。 通常白色光イメージングでは正診率 78.0 %¹¹)、画像強調イメージングのうち NBI 併 用拡大内視鏡観察の正診率は 77.8~85.2 %¹²、断層イメージングのうち超音波内視鏡 (Endoscopic Ultrasonography; EUS)の正診率が 59.1~77.8 %¹³⁾⁻¹⁵⁾で、診断精度 は未だ十分とはいえない。EUS は他のイメージングと異なり病理組織像に近い食道 断面画像が得られ、腫瘍浸潤像から客観的で直接的に深達度診断することが可能であ る。しかし、空間分解能が低く、表在型食道扁平上皮癌深達度診断において重要な指 標となる粘膜筋板が同定できる症例は少ないとの報告もあり¹⁶、正診率が低い一因と なっている。

一方、断層イメージング法の中で EUS よりも詳細な断層画像を描出できるとされ る光学的干渉断層法 (Optical Coherence Tomography; OCT) は低干渉近赤外光を用 いた断層イメージング法で、超音波断層法の B モード画像に似た画像を描出する。空 間分解能は約10 μm と極めて高く、EUS の空間分解能(125 μm)¹⁷⁾を遙かに凌ぎ、 非侵襲的に生体の高分解能断層画像を描出することが可能である。このため、OCT を用いることにより高い表在型食道扁平上皮癌深達度診断正診率が得られ、適切な治 療法の選択が可能となる可能性がある。これまで、眼科領域では網膜疾患の診断 18) や循環器領域では冠動脈内でのプラークの性質の判別 19)など、様々な領域での OCT の臨床応用が試みられており、有用性が報告されている。また、消化管領域では、こ れまでに癌深達度診断に関する報告はないものの、OCT は内視鏡観察下にリアルタ イムに病理組織像弱拡大像に近い詳細な断層面像が描出できると報告されている ¹⁷⁾²⁰⁾。食道構造に関しては、Yokosawa らが新鮮ブタ食道摘出標本を用いた OCT 画 像と病理組織像との比較検討を行っており、健常部食道壁の OCT 画像が食道内腔側 から順にやや低散乱性の第 I 層・高散乱性の第 II 層・低散乱性の第 III 層・高散乱性 の第 IV 層・低散乱性の第 V 層の明瞭な5層構造を呈し、それぞれが管腔側より順に 粘膜上皮層・粘膜固有層・粘膜筋板・粘膜下層・固有筋層に相当する食道壁の弱拡大 像に近い層構造画像を呈することを報告している²¹⁾。しかしながら、OCTの食道病 変に関するこれまでの臨床研究は、欧米人に多い Barrett 上皮や Barrett 腺癌につい て内視鏡的生検によらない画像診断 (Optical biopsy)を目的としたものがほとんどで あり²²⁾²³⁾、食道扁平上皮癌深達度診断における OCT の有用性については、これまでのところ報告されていない。

Ⅲ 研究目的

本研究では、表在型食道扁平上皮癌深達度診断における OCT 診断能を明らかにす るために、最初に、OCT 画像と切除後病理組織像との比較検討から食道癌治療ガイ ドラインに基づいた表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断基準を設定し(第 I 相研 究)、続いてその OCT 深達度診断基準の妥当性を確認するために OCT 深達度診断基 準に基づく正診率を前向きに検討することを目的とした(第 II 相研究)。

Ⅳ 対象と研究方法

1 対象患者

本検討は、あらかじめ内視鏡的生検検体を用いた病理検査にて表在型食道扁平上皮 癌と診断されている患者のうち、当科にて内視鏡治療目的に入院した患者を対象とし た。上部消化管内視鏡観察時に、従来の内視鏡検査のほかに OCT 走査も併用し、病 変部の観察・記録を施行、切除標本採取後に OCT 画像と組織標本を比較検討する、 という東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認された(2005-53、2008-7) プロトコール(表題:上部消化管内視鏡検査時における、ミニチュアプローブ型 OCT 装置を用いた、上部消化管疾患の診断についての検討)に基づいて行われた。2006 年から 2009 年の間に本プロトコールにインフォームド・コンセントを得た 66 例を 対象とした。本検討の除外基準は、食道疾患に対する治療歴のある症例または切除後 病理標本が得られず病理検査にて深達度診断が確定しえなかった症例であり、放射線 化学療法を施行した3例、マイクロウェーブ焼灼療法を施行した1例である。また、 2 例で表在型食道扁平上皮癌 2 病変を、1 例では表在型食道扁平上皮癌 3 病変を同時 性に有していた。尚、本研究期間内に合併症などの有害事象は認められなかった。

62 例の対象患者から OCT 静止画像 144 画像を得た。対象患者背景は表 1 に示す通 りである。腫瘍の肉眼型(0-I; 表在隆起型、0-IIa; 表面隆起型、0-IIc; 表面陥凹型、 複合型)、部位(Ce; 頚部食道、Ut; 胸部上部食道、Mt; 胸部中部食道、Lt; 胸部下 部食道、Ae; 腹部食道)については食道癌取扱い規約(第 10 版)²⁴⁾に従って記載し

2 OCT の原理と機器

OCT の原理はマイケルソンの光学干渉計を応用したものである(図 1)。OCT 内 部の光源からの低干渉近赤外光ビームをビームスプリッターで基準光と測定光に 2 分割し、基準光の参照鏡からの反射光と、測定光の対象組織からの反射光とをビーム スプリッターで再び合流させて光検出器に進む。測定光は対象組織の各層で反射さ れ、それぞれが時間の遅れを伴った異なる強度の反射光として戻ってくる際、反射光 と基準光が重なると干渉現象がおこる。基準光と反射光の強度と時間的ずれを電気信 号に変換し、空間的位置関係に換算することにより対象組織の断層画像を構成する。 本研究で使用した OCT 装置 (HOYA 社・Light Lab Imaging 社の共同開発試作機) (図 2A) は光源にスーパールミネセンスダイオードを用い、中心波長 1300 nm、光 源帯域 70 nm、出力 10 mW の低干渉近赤外光を探触光として使用し、垂直分解能、 水平分解能はそれぞれ 11 µm、30 µm である。OCT プローブ (図 2B) は EUS 細径 プローブに類似した直径 1.5 mm ラジアル型細径プローブで、OCT 測定光が不可視 光であることから、OCT 画像描出部位を認識するために、OCT 測定光と共に波長 670 nm の赤色可視光がガイド光として照射されている。よって、内視鏡鉗子口より挿入 した OCT プローブを走査することで、内視鏡にて観察した食道壁の断面像をリアル タイムに描出できる(図 2C)。OCT 画像は超音波画像と同様にグレースケールで表

た。

示され、本研究で用いた OCT 装置では、高散乱信号は白く、低散乱信号は黒く表示 される。

3 OCT の行程

上記対象患者に対して、通常白色光内視鏡(GIF·H260;オリンパス社)による上 部消化管内視鏡観察に続いて OCT による生体内での走査を行った。通常内視鏡観察 にて、平坦発赤の他に顆粒状隆起、結節状隆起、ポリープ状隆起、陥凹のような病変 の深達度を反映するとされている所見が病変内に複数部位存在する場合、同一病変内 であっても全部位で OCT による走査を行った。OCT 検査は、少なくとも OCT の経 験が 6ヶ月以上である 2 人の内視鏡医(K.U., S.Y.)によって行われた。OCT 検査 の際には、食道壁へのプローブの圧迫の程度を調節することで、心拍動などに対する プローブの安定性および描出深度を調節し、良質な OCT 画像が得られた。また、OCT 画像と病理組織像を正確に一致させるために、OCT の探触光が食道壁と垂直に入射 するように注意を払った。

本研究では、OCT 画像描出部位と病理組織標本の切り出し部位および方向を正確 に対応させるため、OCT 画像および OCT 画像描出時の通常内視鏡画像をそれぞれコ ンピュータ上に動画として記録した。また、第 II 相研究においては、代表的 OCT 画 像を静止画として登録番号ごとにコンピュータに保存・保管した。

4 病理組織の評価

対象患者に対して ESD を施行後、切除標本を 10 %緩衝中性ホルマリン液に 24 時間水浸固定した。術前検査時にコンピュータに記録した OCT 画像および OCT 画像 描出時の通常内視鏡画像の動画を見直すことにより OCT 画像描出部位を同定し、 OCT 描出部位と対応するように組織切片の切り出しを行った。組織切片をパラフィ ン包埋したのち 5 µm の厚さで薄切を行い、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。 病理組織学的壁深達度は、食道癌取扱い規約 ²⁴⁾に従って(T1a・EP、T1a・LPM、 T1a・MM、T1b-SM に分類)、治療前診断を知らない病理医(A.I.)が診断した。

5 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断基準の設定(第 I 相研究)

表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断基準を設定することを目的とした第 I 相研 究において、2006 年 1 月~12 月にエントリーした 16 例から得られた OCT 画像 35 画像を対象に、病理組織標本と OCT 画像の比較検討を 3 人の内視鏡医 (K.U., S.Y., W.H.) と 1 人の病理医 (A.I.) で行った。正常食道壁の OCT 画像 (図 3) をもとに OCT 画像を検討し、表在型食道扁平上皮癌の OCT 画像による深達度診断を食道癌治 療ガイドライン のに基づく 3 カテゴリーに分類した診断基準を設定した (cT1a-EP/LPM、cT1a-MM、cT1b-SM)。それぞれの診断基準は以下の通りである (図 4)。

・cT1a-EP/LPM: 層構造に変化を認めないもしくは第 II 層に変化を認めず第 I 層の

肥厚を認めるもの(図 5)、あるいは腫瘍の第 II 層までの浸潤を認めるものの第 III 層に変化を認めないもの(図 6)

・cT1a-MM: 腫瘍の第 III 層への浸潤を認めるものの第 IV 層に変化を認めないもの
 (図 7)

・cT1b-SM: 腫瘍により第 I~III 層までの破壊を認め、第 IV 層への浸潤を認めるもの(図 8)、または表層高散乱・深部減衰にて 5 層構造が不明瞭となるもの(図 9)

6 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断基準の評価(第 II 相研究)

第 II 相研究では、2007 年 1 月から 2009 年 5 月までの連続症例 46 例 OCT 画像 109 画像に対して、第 I 相研究で設定した表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断基準に よる深達度正診率を前向きに検討した。この際、患者情報を知らない内視鏡医 1 名 (W.H.) が、登録番号ごとに保存された OCT 静止画像代表画像のみを治療前に見直 し、OCT 深達度診断基準に基づいた術前深達度診断を登録番号ごとに治療前に記 録・保管した。治療後に登録番号ごとの OCT 深達度診断と病理結果を比較検討し、 正診率を算出した。さらに、病変主座からみた病変存在部位別 (Ce-Ut、Mt、Lt-Ae) の OCT 深達度診断正診率を比較検討した。

7 表在型食道扁平上皮癌における OCT 可視深度

第 I 相研究過程で、病変深達度が深くなるにつれて腫瘍最深部の OCT による描出

が不明瞭となることが多いことを経験し、また、腫瘍最深部の描出が不明瞭になるこ とが OCT による深達度診断を不確実にする可能性が想定された。そこで、第 II 相研 究では表在型食道扁平上皮癌に対する OCT 描出能について OCT 可視深度も検討し た。腫瘍最深部の描出が可能な OCT 画像を'visible image'、腫瘍最深部の描出が不可 能な OCT 画像を'invisible image'として 2 群に分類し、それぞれの群の OCT 画像に 対応する病理組織像における腫瘍表面から最深部までの距離(病変の厚さ)を比較検 討した。

8 統計

連続変数は平均値 ± SD で表記し、名義変数は中央値(範囲)で表記した。各群の 統計学的解析は Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定、もしくは Fisher 直接確率試験 を用いた。それぞれの試験において p<0.05 をもって有意差ありとした。

V 研究結果

1OCT 画像と病理組織の相関

正常食道扁平上皮におけるヒト生体内 OCT 画像は、既報のごとく病理組織標本弱 拡大像に相当した(図3)。腫瘍部分の OCT 画像は、非腫瘍部分の第 I 層(粘膜上皮 層に相当)と同等の低散乱性構造物として認識されるため、粘膜上皮までにとどまる 表在型食道扁平上皮癌、異型上皮、および非腫瘍部分の OCT 画像による鑑別診断は 困難であった。しかし、粘膜固有層に相当する高散乱性の第 II 層以深に浸潤した癌 腫については浸潤像を描出でき(図5-9)、これを基に OCT 深達度診断基準を設定し た(図4)。また、OCT では粘膜筋板内の角化像(図7)や粘膜下層への微小浸潤像 (図8) など、詳細な断層画像の描出が可能であった。

2 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断正診率の前向き検討

OCT 深達度診断基準を設定した第 I 相群とその妥当性を検討した第 II 相群の対象 症例のばらつきの有無を調べるため、性別、年齢、肉眼型、部位、病変最大径、平均 観察部位数、総観察部位数について 2 群間で比較検討を行ったが、全項目にて有意差 を認めなかった(表 1)。OCT 深達度診断と病理組織結果を表 2 に示した。表在型食 道扁平上皮癌深達度の正診率は全体で 92.7 % (101/109)であり、T1a-EP/LPM 病変、 T1a-MM 病変、T1b-SM 病変の正診率はそれぞれ 94.7 % (74/78)、85.0 % (17/20)、 90.9 % (10/11)であった(表 2)。また、OCT 深達度診断の病変部位別正診率は、Ce-Ut: 100 % (9/9)、Mt: 89.8 % (53/59)、Lt-Ae: 95.1 % (39/41)であり(表3)、病変存在部位に よる正診率の有意なばらつきは認められなかった(p=0.79)。

OCT にて誤診した症例は以下の通りである。OCT にて cT1a-MM あるいは cT1b-SM と診断した 32 画像中 5 例で誤診した。pT1a-EP/LPM 病変 1 例は、病変の厚さが 1.8 mm で腫瘍最深部の描出ができず層構造分離不良となったため、OCT による深達度 診断で cT1b-SM と誤診した。pT1a-MM 病変 1 例は、病変の厚さが 1.2 mm であっ たが、表層高散乱、深部減衰による OCT 画像の層構造分離不良で、cT1b-SM と誤診 した。この要因としては、角化が OCT 画像に影響を与えた可能性が考えられる。 pT1a-EP/LPM 病変 2 例では炎症細胞浸潤と癌細胞浸潤の識別不能、1 例では粘膜筋 板の多重化が原因で cT1a-MM と誤診した。また、OCT にて cT1a-EP-LPM と診断 した 77 例中 3 例で誤診したが、2 例では粘膜筋板への微小浸潤の有無の判別が困難 であり、1 例では腫瘍内の不均一構造が層構造様に見えたことが誤診の原因となった。

3 表在型食道扁平上皮癌における OCT 可視深度(図 10)

visible image 群の病変の厚さ ($0.46 \pm 0.32 \text{ mm}$ 、n=100) は invisible image 群 ($2.5 \pm 1.1 \text{ mm}$ 、n=9) よりも有意に低値であった (p<0.001)。visible image 群では全て の病変の厚さが 1.5 mm 以内であったのに対して、invisible image 群ではほとんどの 病変で 1.5 mm 以上であった。一方、病変の厚さが 1.5 mm 以内であったものの、OCT 画像での食道壁層構造分離不良となり invisible image 群に分類されたものが、2 画 像存在した。この要因として角化による表層高散乱・深部減衰の可能性が挙げられる。

VI 考察

本研究では、表在型食道扁平上皮癌の OCT 画像による術前深達度診断について検 討した。食道癌診断・治療ガイドライン ⁷に沿った OCT 深達度診断基準を設定し、 さらに、診断基準に基づいた術前深達度診断により高い正診率が得られたことを前向 き臨床研究にて初めて報告した。OCT は、従来の診断機器では十分とはいえなかっ た診断精度を高め、表在型食道扁平上皮癌の治療方針の選択に重要な役割を担う可能 性のある新たな内視鏡関連診断技術であることが示唆された。

OCTはEUSとともに断層イメージングに属するが、EUSと異なるOCTの特長は、 (1)高分解能により詳細な断層画像を描出できること、(2)描出に媒体を必ずしも必要 としないことが挙げられる。まず、OCTの空間分解能については、約10 µm と非常 に高く、EUSの10倍以上の分解能に相当する¹⁷⁾²⁵⁾。このため、これまで様々な領域 で臨床応用され、OCTによる画像診断の有用性が報告されてきた^{18)-20)22)26)27)が、表 在型食道扁平上皮癌の深達度診断についての報告はない。今回の研究では、OCT は 病理組織像と相関する消化管壁の弱拡大像に近い層構造画像を描出でき、全体の深達 度診断正診率は92.7%と非常に高い正診率であった。各々T1a-EP/LPM病変、 T1a-MM病変、T1b-SM病変の正診率はそれぞれ94.7%、85.0%、90.9%であった。 一方、現在実地臨床で用いられている細径プローブ(20 MHz)による EUS の有用 性に関する報告²⁸⁾では、全体の正診率が87%、T1a-EP/LPM病変、T1a-MM病変、 T1b-SM病変の正診率がそれぞれ81%、60%、87%である。食道癌診断・治療ガイ}

-18-

ドラインでは、病変深達度に基づくリンパ節転移の確率から T1a-EP/LPM 病変は内 視鏡治療の絶対的適応病変であり、T1b-SM 病変は進行癌に準じて外科的手術や放射 線・化学療法が第一選択とされている ⁷⁾。一方、T1a-MM 病変は 8~9.3 %のリンパ 節転移率 899と治療に伴う合併症・後遺症併発の危険性から内視鏡治療適応拡大病変 として位置づけられており、総合的に治療方針を決定するとされている。食道癌の治 療方針決定において、T1a-MM病変を正確に術前診断することは重要であるが、実地 臨床で用いている EUS の T1a-MM 正診率は低値である²⁸⁾。この要因として、癌の 粘膜筋板や粘膜下層表層への浸潤の指標となる粘膜筋板の描出が不鮮明である点が 挙げられる。従来の EUS の空間分解能では粘膜筋板の固有エコーを明瞭に描出する のは困難で、粘膜筋板が粘膜固有層や粘膜下層と同一の層構造として描出されたり、 隣接する境界エコーの層に含まれて描出されたりすることが報告されている 29)30)。一 方、OCT は空間分解能が高いことから、食道壁層構造の詳細な描出や粘膜筋板の明 瞭な描出が可能であり、これにより高い正診率が得られたと考えられる。

2番目の OCT の特徴は、EUS と異なり描出する際に脱気水などの媒体を必ずしも 必要としないことである。媒体を併用することで OCT の描出深度を増強させたとの 報告もある³¹⁾が、今回の研究では内視鏡観察下に OCT プローブを圧迫することだけ で鮮明な OCT 画像の描出が可能で、さらに OCT による深達度診断正診率は病変部 位による有意なばらつきを認めなかった。一方、EUS では脱気水が溜まりにくいこ とから描出不良となりうる病変部位が存在し、特に胸部下部から腹部食道に存在する 食道癌の深達度診断正診率が有意に低いとの報告がある¹⁵⁾³²⁾。また、EUS 描出に必要な脱気水を十分貯留させるために、内視鏡先端にバルーンを装着しバルーン内に水 を充満して走査するソフトバルーン併用 EUS の有用性も報告されているが、バルー ン自体による超音波ビームの干渉やバルーンでの病変の圧排による EUS 描出画像の 修飾により、深達度診断能が低下する可能性が指摘されている³³⁾。以上のように、 OCT は腫瘍の存在部位に関係なく自然な形での詳細な消化管壁断層画像を描出でき るため、高い診断率が得られたと考えられる。

しかし、OCT には以下のような3つの問題点が挙げられる。(1)描出深度が比較的 浅く、腫瘍深部が不明瞭となるものもあること、(2)癌細胞浸潤と炎症細胞浸潤との識 別が困難であること、(3)T1a-EP 病変と非癌組織の識別が不可能であることである。

本研究では、OCT プローブによる圧迫の程度を調節することにより呼吸性変動や 心拍動によるアーチファクトを最小限に抑え、多くの病変で鮮明な OCT 画像を得る ことができた。この方法は大腸粘膜に対する OCT 描出深度に関する検討でも有用性 が示唆されており、OCT プローブで病変部を圧迫することで病変が菲薄化され、よ り深部まで描出できる可能性があると報告されている¹⁷⁾。Westphal らの報告は、切 除標本を対象としているため圧迫の程度について定量化されており、大腸切除標本正 常部では OCT プローブにて 0.59N 以上の圧を粘膜に加えることで固有筋層のような 深層まで描出できる、としている¹⁷⁾。本研究では、生体内走査であるため OCT プロ ーブの対象組織にかかった圧迫の程度の定量化はできなかったが、深部までの観察に

は OCT プローブによる圧迫の程度を調節することが有用であると思われた。しかし、 このような工夫をしても腫瘍浸潤部最深部を描出できない病変も存在し、第 II 相研 究において invisible image 群となった病変の特徴を検討した。1.5 mm 以上の病変高 の病変、高い細胞密度もしくは角化を伴う病変が多く、OCT 探触光が病変最深部ま で届かないことが、最深部の描出不明瞭とする一因と考えられた。本研究で用いた OCT の焦点は、OCT プローブの外筒から3 mm の位置に設定されており、OCT の 観察深度は約2mmとされているが、対象組織の病理学的構造やプローブの焦点距離、 組織表面にかけるプローブの圧力が可視深度に影響を与えるとの報告がある 22)34)35)。 病理学的構造の点では、核細胞質比の高い病変は光の散乱性に変化を引き起こし、可 視深度が浅くなるとの報告がある27)36)。例えば、扁平上皮癌組織である喉頭癌におけ る OCT 可視深度の検討では、非癌部と癌部の平均可視深度がそれぞれ 0.81 mm、0.65 mm と、癌部の可視深度がより浅い傾向にあるが、その要因として癌・非癌部での細 胞密度や角化の影響をあげている報告がある²⁷⁾。一方、本研究でのOCTの表在型食 道扁平上皮癌最大可視深度は1.5 mmと描出深度が比較的深部まで描出可能であった が、その一因として、病変高の違いが挙げられる。喉頭癌の病変肉眼型は隆起型が多 く、食道扁平上皮癌は陥凹型が多いという特徴があり³⁷⁾、それが OCT 描出深度の違 いを惹起した可能性がある。以上の報告は、今回の検討で考察した OCT により腫瘍 最深部描出不良となった要因を裏付けるものと考えた。

また、炎症細胞浸潤と癌細胞浸潤の識別に重要 38)であると考えられる核異型などの

-21-

詳細な細胞構造の違いを OCT にて描出・認識することが困難であった。粘膜固有層 から粘膜筋板の細胞浸潤が著明な Tla-EP/LPM 病変 2 病変では、OCT 画像にて第 I ~III 層の層構造分離不良を認めたが、炎症細胞浸潤と癌細胞浸潤との鑑別が困難で、 cT1a-MM と誤診した。さらに、粘膜上皮層における非癌細胞、癌細胞の違いを判別 することができなかったことによりT1a-EP病変と非癌部組織との鑑別診断が困難で あった。しかし、膵胆管上皮組織において OCT 画像の信号強度により異型上皮組織 と正常上皮組織との鑑別診断が可能であったとの報告^{34)や}、次世代超高分解能OCT (空間分解能 1-5 µm) により Barrett 腺癌および高度異型上皮、Barrett 食道との鑑 別診断が OCT 画像の腺管構造異型や信号強度から可能であったとの報告 23)も散見さ れる。空間分解能の向上により詳細な腺管構造の描出が可能となったり、細胞密度を 反映すると考えられる信号強度の違いに着目したりすることでこれらの問題点が克 服できる可能性がある。今後のデバイスの改良などによる癌部と非癌部の判別や癌細 胞浸潤と炎症細胞浸潤の判別の可能性が示唆された。

今回の検討で用いた OCT 装置は以上のような限界があるため、表在型食道扁平上 皮癌深達度診断は OCT 画像だけではなく、通常白色光内視鏡、NBI 併用拡大内視鏡、 EUS のような従来からの診断機器を併せて総合的に行うことが重要である。しかし、 将来的には、OCT 技術の発展・展開による可視深度の改善や高分解能化などの可能 性があり、今後とも更なる検討が必要である。

₩I 結論

本研究では、食道癌診断・治療ガイドライン[¬]に基づいて表在型食道扁平上皮癌深 達度診断における OCT 深達度診断基準を設定し、この診断基準を用いた前向きな臨 床研究により、高い深達度診断正診率が得られたことを初めて報告した。OCT は、 高い空間分解能により食道壁の詳細な断層画像を内視鏡観察下に描出することがで き、表在型食道扁平上皮癌の正確な深達度診断、適切な治療方針選択決定に有用な診 断機器である可能性が示唆された。

Ⅶ 文献

- Oyama T, Tomori A, Hotta K. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:S67-70.
- 2. Yahagi N, Fujishiro M, Iguchi M, et al. Theoretical and technical requirements to expand EMR indications. Dig Endosc. 2003;15:S19-21.
- Inoue H, Minami H, Kaga M, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for esophageal dysplasia and carcinoma. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2010;20:25-34.
- Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:688-694.
- がんの統計編集委員会/編. がんの統計 <2001 年版> p.36-49 財団法人がん研 究振興財団, 2001.
- Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2010;28:1566-72.
- 日本食道学会/編.食道癌診断・治療ガイドライン 2007 年 4 月改訂第 2 版.金原 出版,東京, 2007.

- 8. Takubo K, Aida J, Sawabe M, et al. Early squamous cell carcinoma of the oesophagus: the Japanese viewpoint. Histopathology. 2007;51:733-42.
- 小山恒男,宮田佳典,島谷茂樹,他.第46回食道色素研究会アンケート調査報告 転移のあったm3・sm1食道癌の特徴.胃と腸 2002;37:71-4.
- 10.Tajiri H, Niwa H. Proposal for a consensus terminology in endoscopy: how should different endoscopic imaging techniques be grouped and defined? Endoscopy. 2008;40:775-8.
- 12. Yoshida T, Inoue H, Usui S, et al. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. Gastrointest Endosc. 2004;59:288-95.
- 13. May A, Günter E, Roth F, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. Gut. 2004;53:634-40.
- 14. Esaki M, Matsumoto T, Moriyama T, et al. Probe EUS for the diagnosis of invasion depth in superficial esophageal cancer: a comparison between a jelly-filled method and a water-filled balloon method. Gastrointest Endosc. 2006;63:389-95.

- 15. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. Endoscopy. 2008;40:2-6.
- 16.河野辰幸,大島昌宏,遠藤光夫.早期食道癌-内視鏡的超音波診断.胃と腸 1995;30:365-74.
- 17.Westphal V, Rollins AM, Willis J, et al. Correlation of endoscopic optical coherence tomography with histology in the lower-GI tract. Gastrointest Endosc. 2005;61:537-46.
- 18. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Opthalmology. 1995;102:217-29.
- 19.Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. J Am Coll Cardiol. 2006;48:81-8.
- 20. Das A, Sivak MV, Chak A, et al. High-resolution endoscopic imaging of the GI tract: a comparative study of optical coherence tomography versus high-frequency catheter probe EUS. Gastrointest Endosc. 2001;54:219-24.
- 21. Yokosawa S, Koike T, Kitagawa Y, et al. Identification of the layered morphology of the esophageal wall by optical coherence tomography. World J

Gastroenterol. 2009;15:4402-9.

- 22. Jackle S, Gledokova N, Feldchtein F, et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of esophagitis, Barrett's esophagus, and adenocarcinoma of the esophagus. Endoscopy. 2000;32:50-755.
- 23. Chen Y, Aguirre AD, Hsiung PL, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of Barrett's esophagus: preliminary descriptive clinical study correlating images with histology. Endoscopy. 2007;39:599-605.
- 24.日本食道学会/編,臨床・病理 食道癌取り扱い規約(第10版),金原出版,東京,
 2007..
- 25. Poneros JM, Brand S, Bouma BE, et al. Diagnosis of specialized intestinal metaplasia by optical coherence tomography. Gastroenterology. 2001;120:7-12.
- 26. Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. Lung Cancer. 2005;49:387-94.
- 27. Armstrong WB, Ridgway JM, Vokes DE, et al. Optical coherence tomography of laryngeal cancer. Laryngoscope. 2006;116:1107-13.
- 28.Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-Frequency Endoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Superficial Esophageal Cancer. Endoscopy. 2003;35:429-36.

29.木村義人, 大原秀一, 杉山幸一, 他. 音響特性からみた超音波内視鏡胃壁層構造に

おける粘膜筋板存在部位の検討. Gastroenterol Endosc. 2000;42:2103-10.

- 30.有馬美和子,多田正弘. 高周波数細径超音波プローブによる食道表在癌の深達度 を誤認させる要因と画像の特徴. 胃と腸 2004;39:901-13.
- 31. Wang RK, Elder JB. Propylene glycol as a contrasting agent for optical coherence tomography to image gastrointestinal tissues. Lasers Surg Med. 2002;30:201-8.
- 32. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. High-frequency US catheter-based staging of early esophageal tumors. Gastrointest Endosc. 2002;55:95-9.
- 33. Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, et al. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc. 1996;44:388-93.
- 34. Testoni PA, Manqiavillano B. Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and bilio-pancreatic ductal system. World J Gastroenterol. 2008; 14: 6444-52.
- 35. Chak A, Wallace MB, Poneros JM. Optical coherence tomography of Barrett's esophagus. Endoscopy. 2005;37:587-90.
- 36. Pfau PR, Sivak MV Jr, Chak A, et al. Criteria for the diagnosis of dysplasia by endoscopic optical coherence tomography. Gastrointest Endosc. 2003;58:196-202.

- 37.門馬久美子,藤原純子,加藤剛,他.中・下咽頭表在癌の内視鏡診断.胃と腸 2010;45:203-16.
- 38.Pitris C, Jesser C, Boppart SA, et al. Feasibility of optical coherence tomography for high-resolution imaging of human gastrointestinal tract malignancies. J Gastroenterol. 2000;35:87-92.

IX 図

1 OCT の原理

光源から出た低干渉近赤外光は、ビームスプリッターによって測定光と基準光に二分 される。測定光は対象組織で反射、基準光は参照鏡で反射してビームスプリッターに 返り、光検出器に入る。この2種の反射光の干渉を測定する。この原理はマイケルソ ンの干渉計を応用したものである。

2 OCT 装置

A. OCT 装置(HOYA 社・Light Lab Imaging 社の共同開発試作機)

B. ラジアル型 OCT 細径プローブ

C. 通常内視鏡観察下における OCT 細径プローブ

本検討で用いたラジアル型 OCT 細径プローブは内視鏡の鉗子口から挿入可能であり、 かつ内視鏡観察下でリアルタイムにラジアルスキャンが可能である。

3 ヒト生体内正常食道扁平上皮の OCT 画像

明瞭な5層構造として描出され、第I~V層は、それぞれ粘膜上皮層・粘膜固有層・ 粘膜筋板・粘膜下層・固有筋層に対応する。(白線=1,000 μm)

4 表在型食道扁平上皮癌における OCT 深達度診断基準

表在型食道扁平上皮癌におけるそれぞれの OCT 深達度診断のシェーマを示している。 暗灰色領域が腫瘍である。

5 T1a-EP 病変

- A. OCT 画像 (白線=1,000 µm)
- B. 病理組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色、80倍)

OCT 画像は病理組織像に相関する明瞭な5層構造を呈する。

6 T1a-LPM 病変

- A. OCT 画像(白線=1,000 µm)
- B. 病理組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色、80倍)

OCT 画像では腫瘍の第 II 層(LPM)への浸潤像が認められ(白矢印)、病理組織像 と相関していた(黒矢印)。

7 T1a-MM 病変

- A. OCT 画像(白線=1,000 µm)(*は角化部位)
- B. 病理組織像(ヘマトキシリン-エオジン染色、80倍)(*は角化部位)

腫瘍浸潤部位では第 III 層(MM)までの変化を認めたが、第 IV 層(SM)には変化を認めなかった。

8 T1b-SM 病変その1

A. OCT 画像(白線=1,000 µm)

B. 病理組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色、80倍)

不均一な信号を呈する腫瘍の第 IV 層(SM)への浸潤像が得られ(白矢印)、病理組織像と相関していた(黒矢印)。

9 T1b-SM 病変その 2

- A. OCT 画像(白線=1,000 µm)
- B. 病理組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色、80倍)

全層構造分離不良となる例も認めた。

10 表在型食道扁平上皮癌における OCT 可視深度

visible image は全て病変の厚さが 1.5 mm 以内であったのに対して、invisible image は 2 例を除いて病変の厚さが 1.5 mm 以上であった。

X 表

1 対象患者背景

第I相群、第II相群の2群間には、全項目にて有意差を認めなかった。(Mann-Whitney のU検定、x²検定、Fisher 直接確率試験)

2 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断と病理組織結果

表在型食道扁平上皮癌の全体の OCT 深達度診断正診率は 92.7 % (101/109)であり、 T1a-EP/LPM 病変、T1a-MM 病変、T1b-SM 病変の正診率はそれぞれ 94.7 % (74/78)、 85.0 % (17/20)、90.9 % (10/11)であった。

3 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断正診率の病変存在部位による差異

OCT 深達度診断の部位別正診率は、Ce-Ut: 100 % (9/9)、Mt: 89.8 % (53/59)、Lt-Ae: 95.1 % (39/41)であり、それぞれの正診率に有意差は認められなかった (p=0.79、Fisher 直接確率試験)。

		第Ⅰ相群	第Ⅱ相群	p值
対象患者, n		16	46	
性別	男性	14	42	0.64
	女性	2	4	
年齢(±	SD)、歳	67.7 ± 8.18	66.3 ± 8.80	0.39
肉眼型	0-I	1	1	0.99
	0-IIa	1	1	
	0-IIc	14	44	
	複合型	0	3	
部位	Ce-Ut	0	2	0.79
	Mt	11	25	
	Lt-Ae	5	22	
病変最大	径(±SD), mm	23.4 ± 14.8	27.6 ± 17.1	0.21
平均観察	部位数(範囲), n	1 (1-6)	2 (1-8)	0.51
総観察部	位数	35	109	0.87
Т	Tla-EP/LPM	23	79	
Т	Tla-MM	8	19	
T1b-SM		4	11	

表 1 対象患者背景

病理組織結果	_	OCT 深達度診断	
	cT1a-EP/LPM	cT1a-MM	cT1b-SM
T1a-EP/LPM	74	3	1
T1a-MM	2	17	1
T1b-SM	1	0	10

表 2 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断と病理組織結果

部位	OCT 深	OCT 深達度診断		
	正診例	誤診例		
Ce-Ut	9	0		
Mt	53	6		
Lt-Ae	39	2		

表3 表在型食道扁平上皮癌 OCT 深達度診断正診率の病変存在部位による差異

















Α



圛5













В

乷7



Α



В

义8区





В

