

気管支ビデオスコープを使用する蛍光気管支内視鏡画像について

中島崇裕^{2,3}・渋谷 潔^{1,2}・本多英俊²・今村文生^{1,2}・佐藤雅美^{1,2}・
磯部 宏¹・大野 康¹・土田敬明¹・柁 博久¹・林真一郎¹・
松井 薫¹・宮澤輝臣¹・横山 晶¹・栗本典昭³・坂 英雄³・
坪井正博³・堀之内宏久³・安福和弘^{1,3}・藤澤武彦^{1,*}

要旨 — 蛍光気管支内視鏡の開発により、白色光観察単独では発見が困難であった、preinvasive bronchial lesion の検出が容易になった。蛍光気管支内視鏡技術はさらなる発展を遂げ、気管支ファイバースコープの観察から気管支ビデオスコープを用いた観察に移行しており、高画質、多機能化が図られただけでなく、操作性も向上している。蛍光気管支内視鏡は、preinvasive bronchial lesion の早期発見のみならず、光線力学的治療や手術を目的とした悪性病変の進展範囲の正確な判定にも使用される。蛍光気管支内視鏡が多くの施設で使用されるようになってきたことから、内視鏡画像所見についての所見分類の必要性が高まっている。本稿では現在市販されている気管支ビデオスコープを使用する2機種について、代表的な画像所見を挙げ解説する。蛍光気管支内視鏡検査の実施にあたっては、使用する機器の特徴を十分にふまえたうえで、施行することが望ましい。本報告をもとに次の肺癌取扱い規約では、蛍光気管支内視鏡画像所見分類（案）を追加する予定である。（肺癌. 2007;47:215-221）

索引用語 — 蛍光気管支内視鏡検査, 気管支ビデオスコープ, 前浸潤性病変, 肺癌早期発見

Standard Classification of Autofluorescence Bronchoscopy Findings

Takahiro Nakajima^{2,3}; Kiyoshi Shibuya^{1,2}; Hidetoshi Honda²; Fumio Imamura^{1,2}; Masami Sato^{1,2};
Hiroshi Isobe¹; Yasushi Ohno¹; Takaaki Tsuchida¹; Hirohisa Toga¹; Shinichiro Hayashi¹;
Kaoru Matsui¹; Teruomi Miyazawa¹; Akira Yokoyama¹; Noriaki Kurimoto³; Hideo Saka³;
Masahiro Tsuboi³; Hirohisa Horinouchi³; Kazuhiro Yasufuku^{1,3}; Takehiko Fujisawa^{1,*}

ABSTRACT — Autofluorescence bronchoscopy (AFB) has emerged as a new modality for the detection of preinvasive and early malignant lesions in the central airways. With the advances in technology, fiberoptic bronchoscope has been replaced by the bronchovideoscope which enables a more accurate observation of the airway. The new generation AFB is also a bronchovideoscope with improved image and operability. AFB is applicable not only for screening of high risk patients for the detection of pre-invasive lesions, but also for localizing tumors before photodynamic therapy (PDT) and operation. There has been a growing need for a standard classification of AFB findings based on different pathological findings. In this report, we sought to standardize the AFB findings according to the different types of AFB commercially available. (*JJLC*. 2007;47:215-221)

KEY WORDS — Autofluorescence bronchoscopy, Bronchovideoscope, Preinvasive bronchial lesion, Early detection of lung cancer

¹日本肺癌学会気管支鏡所見分類委員会, ²蛍光内視鏡ワーキンググループ, ³EBUS 手技と所見分類ワーキンググループ, *日本肺癌学会気管支鏡所見分類委員会委員長。

別刷請求先: 藤澤武彦, 日本肺癌学会気管支鏡所見分類委員会委員長, 千葉大学大学院医学研究院胸部外科学, 〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (e-mail: fujisawat@faculty.chiba-u.jp).

Reprints: Takehiko Fujisawa, Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan (e-mail: fujisawat@faculty.chiba-u.jp).

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

蛍光気管支内視鏡の基本原理は、励起光を気管支組織に照射することで生じる自家蛍光の強度が、正常気管支組織と異常組織では異なることを利用している。これにより、早期肺癌に加え上皮内癌や squamous dysplasia など微小な気管支病変を正確に診断することができる。重喫煙者肺癌患者や喀痰細胞診異常例において、白色光気管支鏡単独では発見不可能な気管支病変が多数発見されるようになり、その有用性が報告されている。これまでに、気管支ファイバースコープを用いた LIFE-Lung System, SAFE-1000, D-Light System などが開発され、世界的に使用されてきた。現在では、気管支ビデオスコープを使用する蛍光装置が開発され、最新モデルでは解像度の高い鮮明な画像を得ることが可能になっている。現在本邦では、AFI (Auto fluorescence imaging bronchovideoscope system) と SAFE-3000 (System of Auto-fluorescence Endoscope-3000) の2機種が市販されている。

機器の種類

本稿では現在市販されている気管支ビデオスコープを使用するオリンパス社製自家蛍光電子内視鏡システム (AFI) (図1) 及びペンタックス社製自家蛍光観察電子内視鏡システム (SAFE-3000) (図2) について解説する。なお、本委員会報告はこの2機種の使用を推奨するものではないことを申し添える。

それぞれの機種により、異常部位から得られる画像所



図1. AFI.



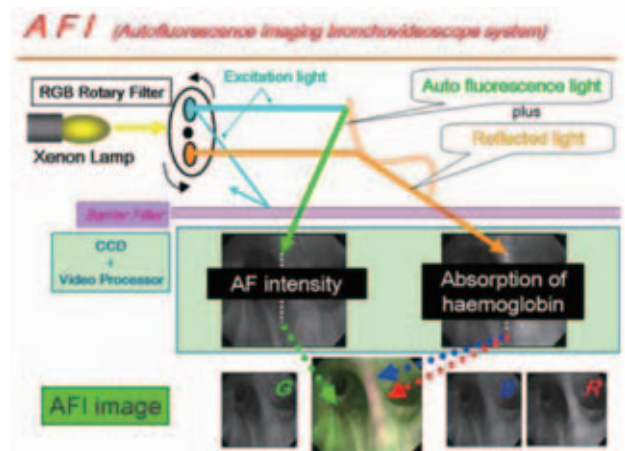
図2. SAFE-3000.

見若干の違いがあるため、機種ごとに特徴的な画像所見について解説する。蛍光気管支内視鏡検査の施行に当たっては、それぞれの機種の特徴を十分に理解したうえで、検査を行うことが望ましい。

蛍光気管支内視鏡の原理

I : AFI (Auto fluorescence imaging bronchovideoscope system) の特徴と原理

先端 CCD による高画質、高解像度の蛍光画像が得られ、白色画像と AFI 画像をスイッチで簡単に変換可能である。正常組織はグリーン、前癌性病変や腫瘍はマゼンダ (紫色) として描出される。AFI では、400~440 nm の青色励起光とヘモグロビンの変化を受けやすい緑色光 (中心波長 550 nm) を順次照明し、内視鏡先端の CCD から自家蛍光と緑色反射光を得る。自家蛍光はモニター画像の G チャンネル、緑色反射光はモニター画像の R、B チャンネルに割り当て、AFI 画像が得られる (図3)。



Typical AFI findings

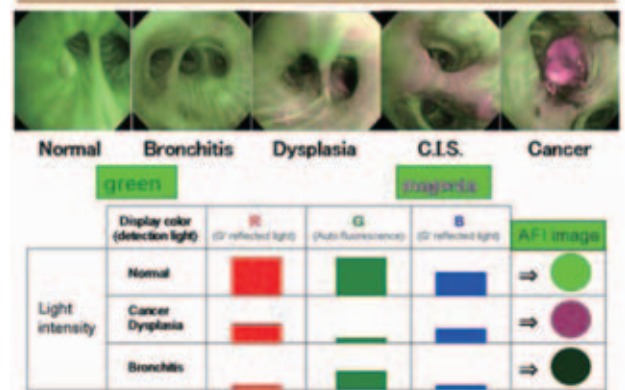


図3. AFIの特徴と原理.

II : SAFE-3000 (System of Autofluorescence Endoscope-3000) の特徴と原理

内視鏡先端の超小型 CCD による高解像度の白色光と蛍光画像が得られ、手元のスイッチで白色光画像、蛍光画像もしくは白色光と蛍光画像の両方 (Twin Mode) を瞬時に切り替えてモニター上に映し出すことが可能である。

蛍光画像では半導体レーザーの青色 (408 nm) レーザー励起光が点灯及び白色光が消灯し、光軸上に Beam Splitter が挿入される。励起光が Beam Splitter で反射され、集光レンズでライトガイドファイバーに集められ、内視鏡の先端から対象組織に励起光が照射される。内視鏡先端の対物レンズには励起光カット機能を持たせており、対物レンズで CCD に結像する画像は、励起光反射光成分が除去された自家蛍光画像のみとなる。SAFE-3000 の中で画像処理が施された後に、モニター上に自家蛍光画像が表示される。このとき腫瘍部は黒～赤黒っぽく表現される (図 4)。

また通常の白色光画像と青色半導体レーザーによる蛍光画像をデジタル画像処理により 1 枚の画像に合成した Mix Mode も備え、病変部が濃い赤色に表示される。明るい通常光画像が常に得られるので、位置的に励起光が届きにくい部位でも観察が容易になるほか、生検後に出血した場合やスコープ先端部が病変に接近しても、画面全体が暗くなることなく観察に有利である。

特徴的な蛍光気管支鏡画像所見

AFI 画像の特徴として、preinvasive lesion 及び cancer はマゼンタ (紫色) として描出されるが、気管支炎や出血病巣は濃緑色として描出されるため、炎症や出血と画像的な区別が可能な点が挙げられる。

I : AFI

①正常粘膜所見 明るい緑色として描出される。

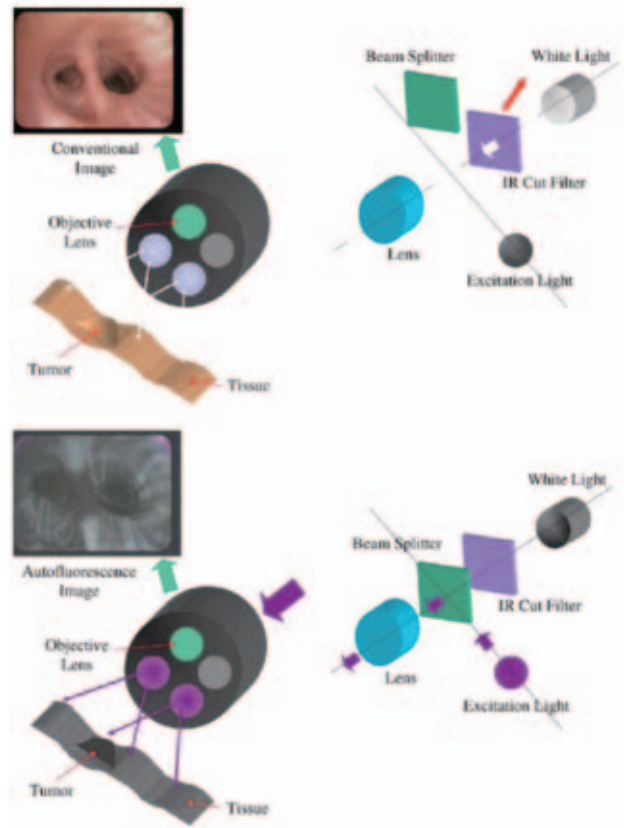
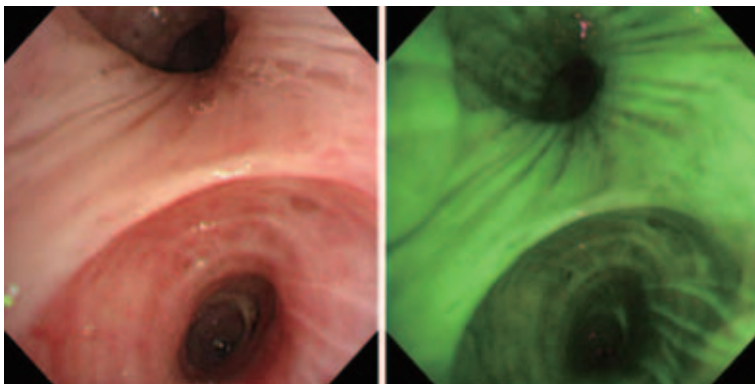
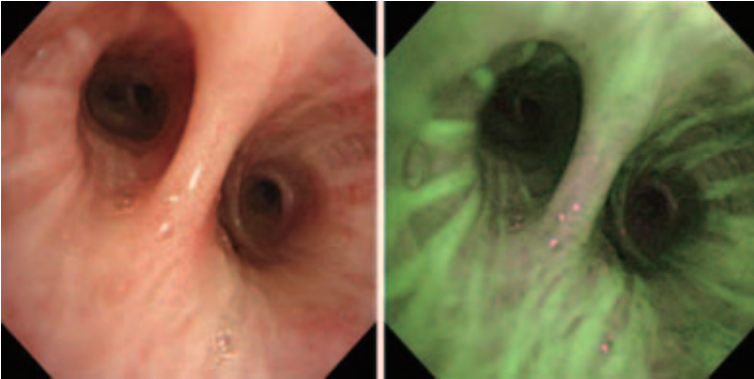


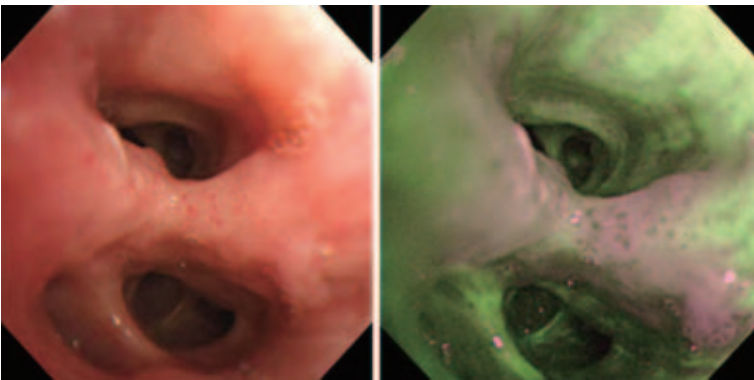
図 4. SAFE-3000 の特徴と原理.

SAFE-3000 の特徴として、白色光と蛍光画像の両方を同時にモニター上に映し出す (Twin Mode) ことや、白色光と蛍光画像をデジタル画像処理により 1 枚の画像に合成した Mix Mode を備えることから、出血・炎症などの偽陽性部位の判定や通常観察が容易になっている。

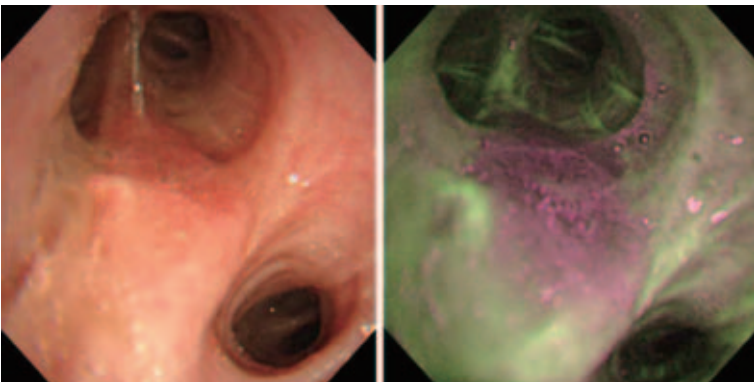
②Squamous dysplasia マゼンタ（紫色）として描出される.



③Carcinoma in situ マゼンタ（紫色）として描出される.

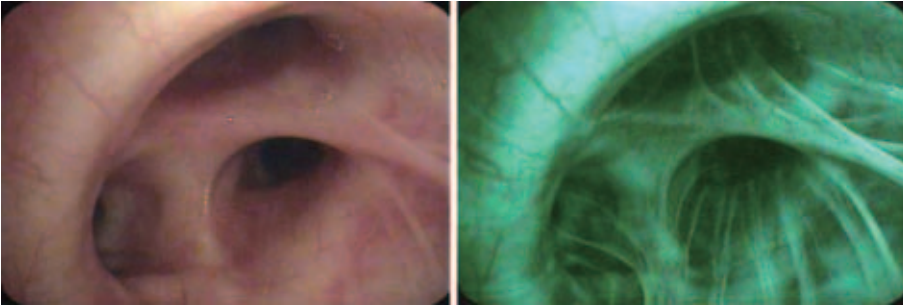


④Micro-invasive cancer マゼンタ（紫色）として描出される.

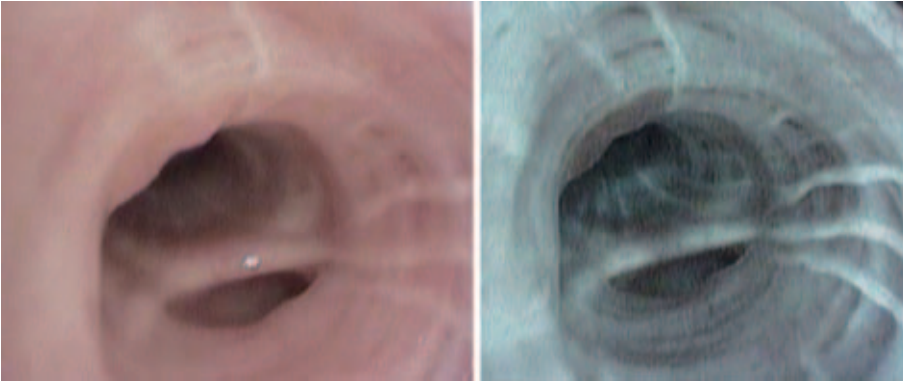


II : SAFE-3000

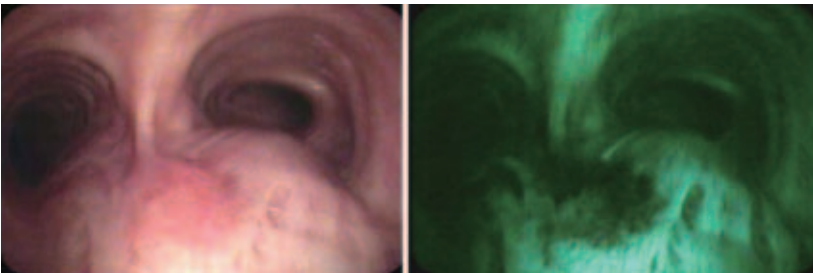
①正常粘膜所見 明るい青緑色として描出される.



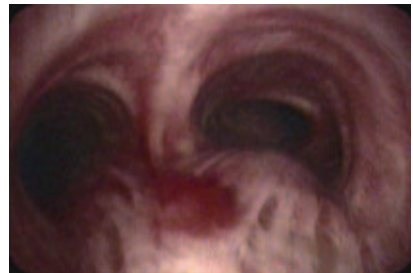
②Squamous dysplasia 赤黒色～淡黒色に描出される.



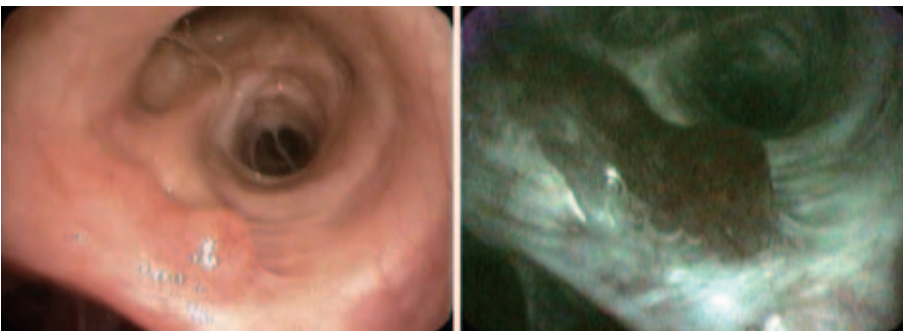
③Carcinoma in situ 赤黒色～黒色に描出される.



Mix Mode 濃い赤色に描出される.



④Micro-invasive cancer 赤黒色～黒色に描出される.



臨床成績

蛍光気管支内視鏡が開発されるまで、preinvasive bronchial lesion の早期診断には、気管支鏡検査での白色光による観察が主であり、全枝擦過細胞診を用いた検査を用いても検出が困難であった。組織による自家蛍光の違いは、1933年に報告されており、¹ 1965年には腫瘍と正常組織で自家蛍光の強度が異なることが報告された。² これを最も早く気管支鏡に応用したのはLIFE lung-system (Xillix LIFE-Lung Fluorescence Endoscopy System) であり、1993年にLamらは94症例を検討し、世界で初めて蛍光気管支内視鏡の有用性が報告された。³ その後、1998年には、LIFE lung-system を用いて行った多施設共同研究の結果が報告された。⁴ その結果、蛍光気管支内視鏡はsquamous dysplasiaの検出感度を飛躍的に向上させ(白色光単独: 8.8%, 白色光+蛍光: 55.9%), 肺門部肺癌(invasive cancer)の検出についても、診断率が高いことが報告された(白色光単独: 65%, 白色光+蛍光: 95%)。その後、他施設からもLIFEの有用性は相次いで報告され、^{5,6} 他の蛍光観察装置であるD-Light system⁷ やSAFE-1000 system⁸ の有用性も報告された。しかし、これらはいずれも気管支ファイバースコープを使用した蛍光気管支内視鏡であり、①画像解像度に限界がある、②炎症や出血を異常部位としてとらえpreinvasive bronchial lesion との鑑別が困難である、③白色光観察と蛍光観察との切り替えが容易ではない、④操作性に難がある、などの改善すべき点があった。

2005年にChiyoらは、新たな気管支ビデオスコープを使用したAuto fluorescence imaging bronchovideoscope system (AFI) を用いた観察を行い、高い検出感度のみならず、preinvasive lesion に対する特異度も83.3%と、大幅な改善が得られることを報告した。⁹ また、Ikedaらは同様に気管支ビデオスコープを使用したSystem of Autofluorescence Endoscope-3000 (SAFE-3000) を用いた観察を行い、有意に高い感度で病変の検出が可能であることを報告した(白色光単独: 65%, SAFE-3000: 95%)。¹⁰ これらの装置は、気管支ビデオスコープを使用しており、それぞれ若干の違いがあるものの、白色光観察と蛍光観察がワンタッチで切り替えが可能で、リアルタイムに白色光と蛍光の比較観察ができるため、操作性が大幅に向上した。また、高画質、高解像度の内視鏡画像が得られている。

肺門部早期肺癌は、胸部X線やCTでは早期発見は困難であり、喀痰細胞診と蛍光気管支鏡によって早期診断を行い、早期に治療を開始することで、生存率の改善が期待できる。¹¹ また、肺門部早期肺癌においては、多発癌の発生に関する問題や、重度喫煙者が多く肺機能低下例

が多数を占めるなど治療方針の選択が難しい症例も多く、非侵襲的な治療法(光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT), brachytherapy など)を選択することは、大きな意義がある。さらに、これら内視鏡治療を行う際の浸潤範囲の把握や手術前の切除線を決定する際に、蛍光気管支内視鏡は威力を発揮し、治療成績の向上につながることを期待される。なおPDT施行にあたっては、蛍光気管支内視鏡検査の重要性に加え、気管支超音波検査(endobronchial ultrasonography: EBUS)による深達度診断を加えることで、適切な症例が選択され、高い治療効果を得られることが、本邦より報告されている。¹²

今後、蛍光気管支内視鏡検査は、より一般的な検査になると考えられ、それぞれの機器の特徴を生かして、その能力を十分発揮できるよう、蛍光気管支内視鏡所見分類の必要性が高まってくるものと思われる。使用する蛍光観察装置によって得られる画像には、機種による違いがあるが、これらの特徴的な画像を理解することは、どの機種にも共通に重要であると考えられる。なお、本報告をもとに次回の肺癌取扱い規約では、蛍光気管支内視鏡画像所見分類(案)を追加する予定である。

結語

蛍光気管支内視鏡は気管支ビデオスコープを使用した装置が開発されたことにより、画質の向上のみならず操作性も改善した。今後、臨床の現場でも使用頻度の増加が予想され、preinvasive bronchial lesion の検出のみならず、光線力学的治療や手術を目的とした、病変の進展範囲の正確な判定にも威力を発揮するものと思われる。ただし、蛍光観察装置によって得られる画像所見は、使用する機器により違いがあるため、実際に使用する装置の特徴を十分に理解したうえで、検査を行う必要があると考える。

REFERENCES

1. Sutro CJ, Burman MS. Examination of pathologic tissue by filtered ultraviolet radiation. *Arch Pathol.* 1933;16:346-349.
2. Lycette RM, Leslie RB. Fluorescence of malignant tissue. *Lancet.* 1965;40:436.
3. Lam S, MacAulay C, Hung J, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:1035-1040.
4. Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest.* 1998;113:696-702.
5. Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, et al. Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscopy

- and spectrofluorometry. *Chest*. 2000;118:1776-1782.
6. Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, et al. Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer*. 2001;32:19-25.
 7. Ernst A, Simoff MJ, Mathur PN, et al. D-light autofluorescence in the detection of premalignant airway changes. A multicenter trial. *J Bronchol*. 2005;12:133-138.
 8. Kakahana M, Ii KK, Okunaka T, et al. Early detection of bronchial lesions using system of autofluorescence endoscopy (SAFE) 1000. *Diagn Ther Endosc*. 1999;5:99-104.
 9. Chiyo M, Shibuya K, Hoshino H, et al. Effective detection of bronchial preinvasive lesions by a new autofluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung Cancer*. 2005;48:307-313.
 10. Ikeda N, Honda H, Hayashi A, et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer*. 2006;52:21-27.
 11. Sato M, Saito Y, Endo C, et al. The natural history of radiographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma: a retrospective study of overdiagnosis bias. *Chest*. 2004;126:108-113.
 12. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:832-837.