

20031406

厚生労働科学研究費補助金

がん予防等健康科学総合研究事業

新しい診断機器の検診への応用とこれらを用いた
診断精度の向上に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 齊藤大三

平成 16 (2004) 年 3 月

目次

| | |
|---|----------|
| I. 総括研究報告 | |
| 新しい診断機器の検診への応用とこれらを用いた診断精度の向上に関する研究 齊藤大三 | ----- 1 |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 分光内視鏡を用いた消化管がん検診への応用に関する研究 齊藤大三 | ----- 11 |
| 2. カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究 寺野彰 | ----- 14 |
| 3. ドップラー法とティッシュハーモニック法による超音波検診に関する研究 石川勉 | ----- 16 |
| 4. MRI のがん検診への応用に関する研究 杉村和朗 | ----- 18 |
| 5. FDG を用いた PET のがん検診への応用に関する研究 井上登美夫 | ----- 20 |
| 6. がん検診の医療経済学的研究 中山富雄 | ----- 23 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- 27 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | ----- 29 |

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

新しい診断機器の検診への応用とこれらを用いた診断精度の向上に関する研究

主任研究者 齊藤大三 国立がんセンター中央病院内視鏡部部長

研究要旨 狭帯域分光内視鏡（NBI：Narrow Band Imaging）の咽喉頭～食道がんに対する診断能を調べ、その早期段階での検出および低侵襲の治療の可能性が認められた。合併症を生ずること無く、小腸領域に対するカプセル内視鏡検査の有用性を認めた。THI法を導入した超音波検査は、新病変の発見や病変の鮮明化から、検診への応用が十分期待できるものと考えられた。MRIは前立腺がん、子宮体がんに対してはがん検診への応用を考えるレベルに達しているが、膵がん、卵巣がんについては不十分であり今後の研究が必要である。現時点でのFDG-PETのがん発見率は1-2%前後であるが、今後、CT/PETの普及も予想され放射線被曝のリスクも踏まえたPET検診の分析が必要である。また、自動診断支援システムおよびFDG以外のPET製剤も開発中である。さらに、上記の各種診断法を検診に導入する事前評価として、モデル分析を行いその問題点を明らかにしていく予定である。

齊藤大三・国立がんセンター中央病院内視鏡部部長

寺野彰・独協医科大学病院長光学医療センター長

石川勉・栃木県立がんセンター画像診断部部長

杉村和朗・神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座放射線医学分野教授

井上登美夫・横浜市立大学大学院医学研究科放射線医学教室教授

中山富雄・大阪府立成人病センター調査部課長補佐

A. 研究目的

本研究は、近年開発された診断装置の診断能の検証ならびに既存の診断装置の改良および対象臓器の拡大などの検討から、効果的かつ効率的にがんを早期発見するための

新しい検診法の開発を目的とする。消化管がんの診断には内視鏡検査は不可欠であるが、感覚的・主観的診断法であり、患者の負担(苦痛)の多い診断法と言わざるを得ない。これらを背景に、新たに開発された客観的・定量的診断が可能な(1)狭帯域分光内視鏡(Narrow Band Imaging：NBI)および(2)カプセル内視鏡のがん検診における意義および有用性を検討する。(3)超音波検査は非侵襲性、簡便性から検診に広く用いられているが、予後予測を含めよりの確かな超音波検診効果を得るためにドップラー法やTissue Harmonic Imaging(THI)法などの新たな撮影法の導入および、超音波診断装置の改良や超音波検診システムの精度向上を図る。(4)悪性腫瘍の精密検査法としてMRIの有用性は確立しているが、現時点では画像を得る時間が長いことが欠点

である。膵臓がん、子宮体がん、卵巣がん、前立腺がんは増加傾向を示し、特に膵臓がん、卵巣がんについては他のがん以上に早期発見が大きく予後を左右するが、現時点では有効な検診手段は無い。これらの臓器において MRI ならびにプロトン MR スペクトロスコピーを駆使して、1cm 以下の腫瘍を短時間で検出する方法を検討する。(5)PET は平成 14 年度より一部のがん診断に対して保険適用が認められているが、PET 検査のがん検診の応用に関する詳細な検討はなされていない。FDG はブドウ糖代謝を反映する放射線性薬剤であり、陽電子(ポジトロン)を放出してガンマ線を出す F-18 という放射性同位元素で標識されている。PET は F-18 から出るガンマ線を検出して体内の FDG 分布を断層像として画像化する撮影法である。FDG ががんの検出に有効であることから、PET 検査をがん検診に応用する動きが出てきている。PET 検査のがん検診の応用にあたり、現状での検診の成績に関する調査、FDG-PET 読影技術および FDG 以外のがん検診への応用の可能性を持つ PET 製剤の開発を行う。(6)がん検診を実施するに当たっては経済評価を行うことも極めて重要である。各種の新しい診断機器の開発および検証にて明らかになってくる成績を用い、モデル分析の手法を用いて、検診に導入した場合の効果の予測や医療経済学的な問題点を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 狭帯域分光内視鏡 (Narrow Band Imaging : NBI) システムとは、面順次式電子内視鏡の R : 485-515nm、G : 430-460nm、B : 400-430nm それぞれに従来と

異なる狭帯域フィルターを用いた光源装置で、光の生体における散乱特性を利用したものである。つまり、波長の短い光は生体への深達度が浅く、一方波長の長い光は深達度が深い。本年度は、主として早期発見の診断技術の開発が急務である咽喉頭食道領域のがんについて検討した。検討 1 : NBI システムにて観察し得た表在型食道腫瘍性病変 18 例 25 病変のうち、組織学的な検索が可能であった 15 例 22 病変 (dysplasia : 4、m1 癌 : 6、m2 癌 : 6、m3 癌 : 4、sm1 癌 : 2) を対象とし、それぞれの病変において NBI 内視鏡像、ルゴール染色像と組織学的所見を対比し臨床病理学的に検討した。検討 2 : NBI システムにて発見された中・下咽頭表在がん 18 症例 34 病変について、その治療成績を検討した。

(2) カプセル内視鏡とは、内服薬のように口から飲み込まれたあと消化管を通過しながらその内部を撮影することができるカプセル型の小型内視鏡である。2003 年 11 月の時点で、実際に臨床応用されているものは、GIVEN 社 (Israel) 製のカプセル内視鏡のみである。カプセル内視鏡は、従来の内視鏡検査と異なり鎮痙剤や鎮静剤が不要で、消化管内で送気する必要もない、いわば生理的な内視鏡検査である。腸液が充満した小腸内で約 8 倍に拡大された写真を 1 秒に 2 枚、1 回の検査あたり約 5 万枚の静止画像を撮影することができる。その大きさは 11×26mm、重さは 3.7g で、容易に飲み込むことができるため、被検者には全くといってよいほど苦痛がない。8 時間以上の絶食のあと嚥下し、約 8 時間カプセル内視鏡から発信された画像を腰に装着したデータホルダーに記録するだけのため、外来

においても可能である。本年度は、慢性消化管出血の 32 例(14-90 歳)を対象としてカプセル内視鏡検査と従来の小腸内視鏡検査における出血源確認の診断率を比較した。

(3)通常モード法と THI 法の腹部超音波検査で観察し得た 105 例を対象とし、術者は超音波検査技師 3 名とし、両法で得られた画像について画質の変化、病変の検出率および鮮明化について検討した。使用した機種は(いずれも東芝社製)SSA-770A あるいは SSA-550A である。

(4)前立腺がん：前立腺用特殊コイルを用いて高分解能画像を得る方法を開発する。
膵がん：膵管分枝を明瞭に描出する必要があるため、特殊コイルを用いて高分解能 MRCP の分解能をあげる。腫瘍が高信号に描出される撮像法である STIR 法を発展させる。子宮体がん：True FISP 法をはじめとして、従来の撮像法に加えた短時間、高分解能画像を得られる新しいパルス系列を開発する。なお MR スペクトロスコーピーについては、短時間で定量できる方法を開発する。

(5)FDG-PET のがん検診の現状におけるがん発見率などの成績に関して、文献的調査、ホームページにて公表されている成績調査などを行った。FDG-PET 読影技術については、FDG-PET を判断できる専門家が少ない現状を考慮し、コンピュータにより自動的に診断するシステムの開発を手がけた。今回の検討では、正常であることを担保するプログラミングの概念について検討した。FDG 以外の PET 製剤の開発については、自動合成装置を用いて F-18 アミノ酸の合成実験を行い、検診に用いる PET 薬剤として

の合成効率を検討した。さらに C-11 コリンの前立腺がんへの臨床応用について、早期前立腺がん症例における手術所見、MRS、MRI の結果と対比した。

(6)本研究班で検討対象となっている各種診断機器を検診に導入した際に対象集団に起こるその後の医療方針の変化のモデル化を試みる。本年度は、従来の電子内視鏡に比し、がんの局在診断が容易になると考えられる咽喉頭-食道領域のがんに対する分光内視鏡検診のモデル化を試みた。

<倫理面での配慮>

本研究を施行するにあたり、本研究の意義、目的ならびに方法については十分な説明を行い同意を本人から得ている。研究に使用される個人情報については、原則として画像情報のみのデジタル生データを使用し、画像・人名・病名についてのセキュリティが守られるように配慮している。また、モデルに加える発見率等のパラメータに関しては、本研究班の他の研究で得られる成績およびすでに文献として学術雑誌に投稿されている成績を利用する。効用値も耳鼻科専門医や耳鼻科病棟の看護師等からのアンケートにより各状況における平均効用値を測定し、患者自身には一切接触しない。以上より、倫理面では問題ないものと考えられる。

C. 研究結果

(1)検討 1：食道癌と診断された 22 病変中の 18 病変(82%)は、全て拡大観察を併用することなく NBI により病変部は周囲粘膜に比し濃い(茶褐色)領域として描出され、またルゴール不染部および組織学的な腫瘍部

とほぼ一致した。しかし、dysplasia4 病変中 3 病変は不明瞭な描出であり、また残る 1 病変はルゴール染色によりはじめて病変の指摘が可能であった。検討 2:13 症例 29 病変に対して全身麻酔下で内視鏡切除 (EMR) が施行された。このうち上皮浸潤を 8 病変に認めたが、全例経過観察された。入院期間の中央値は 10 日で、重篤な合併症は認められなかった。局所遺残は 3 例に認めたが、再 EMR にて現在まで局所再発は認められていない。被裂・梨状陥凹癒着を 3 例に認めたが、発声・嚥下等の機能障害は無い。現在、全例無再発にて生存中である。

(2) 慢性消化管出血例における出血源確認の頻度は、カプセル内視鏡 66% (21/32) 小腸内視鏡 28% (92/32) とカプセル内視鏡で高率であった。また、検査施行における合併症は認められなかった。

(3) THI 法を使用した画像所見において変化を認めた 68 例 (64.8%) 中、新病変の発見または病変の鮮明化例 63 例 (92.6%) であった。新たに発見されたものは 25 病変で、臓器別には肝臓 5 病変 (5%)、胆嚢 4 病変 (4%)、腎臓 15 病変 (16%)、膵臓 1 病変 (1%) であった。しかしながら、THI 法で不鮮明化したものも 4 例 (5.9%) 認められた鮮明化した 61 病変の臓器別頻度は、肝臓 21 病変 (20%)、胆嚢 16 病変 (15%)、腎臓 22 病変 (21%)、膵管 1 病変 (1%)、総胆管 1 病変 (1%) であった。

(4) 前立腺がん：従来標準であった経直腸コイルと同等の画像を体外型コイルで得る方法を開発した。また、MR スペクトロスコピーについても侵襲的な方法である直腸内コイルと同等の画像を体外型コイルで得

る方法を開発した。また、より高度のスペクトル並びに画像を得るために、3T の MR 装置を用いた体外型コイルを開発し良好な画像およびスペクトルが得られた。膵がん：高分解能 MRCP 法を新しいコイルを用いて開発中である。また肺がんで成功している STIR 法の応用を検討中である。

子宮体がん：子宮腔内の診断法に関して、新しい方法を考案し、特異的に診断できる方法を JMRI に掲載した。また、True FISP 法という撮像法を用いて早期体がんを診断する方法を考案した。卵巣がん：True FISP 法を用いた早期がんの検出を検討中である。

(5) FDG-PET のがん検診はまだ極めて限られた施設でしか施行されておらず、1000 例以上を対象とした 2 施設の公表データにおいては約 1-2% 前後の発見率が示されていた。コンピュータによる自動診断システムに関しては、読影者の行動をビデオテープに収録し行動分析していく手法を用いた。その結果、プログラム全体の概念には問題がないことが確認できた。F-18 アミノ酸の合成実験の結果においてその収率が低く、検診に用いるためには合成方法の改善が必要と考えられた。C-11 コリンの臨床応用結果においては、MRS よりも高い精度で前立腺がんの局在を示すことが確認できた。

(6) 中下咽頭がんは、年齢調整死亡率が 0.3 (対 10 万人) 程度の比較的まれながんであり、一般集団を対象としての検診は考えられない。しかし、長期予後が期待される早期食道がん患者という限られた集団に対しては、食道がんの治療後の follow-up としてルーチンで食道・胃内視鏡が行われ、

これに分光内視鏡を追加することが想定される。そこでこのモデルでは対象母集団を食道がん治療後の患者とした。現時点で、図1のようなモデルを作成したが、今後本研究班の分光内視鏡グループの研究で得られる成績や治療法の変化（EMR、放射線治

療、手術）などをモデルに加え、各治療後の効用値を推定し、1 QALY(Quality adjusted life year)あたりの増分費用(incremental cost)を明らかにしていく予定である。

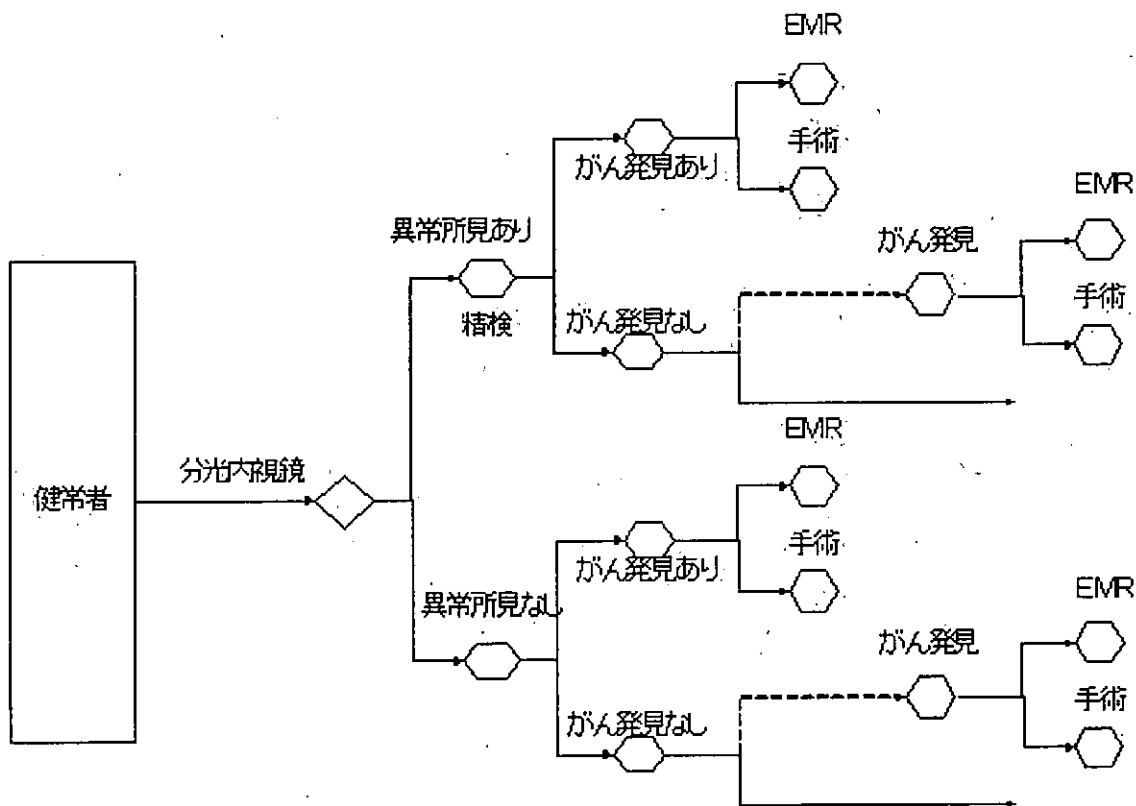


図1. 分光内視鏡使用時の医療モデル

D. 考察

(1) NBI システムは咽喉頭「食道領域の表在がん、とくに上皮内がんに対するスクリーニング、さらに浸潤の範囲診断に十分応用できる可能性が示唆された。現在、5 施設共同(国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、東京慈恵会医科大学、昭和大学横浜市北部病院、川崎市立病院)での通常観察と NBI 観察の前向き比較試験に関する研究計画書を立案中で、NBI システムの有用性を科学的に明らかにする予定である。

(2) カプセル内視鏡の使用は海外では 2001 年 5 月 9 日にヨーロッパで、2001 年 8 月 1 日にはアメリカで承認され、これにまで欧米各国において 65,000 人以上の患者に使用されているが、カプセル内視鏡検査による小腸の診断は、従来の小腸造影検査や小腸内視鏡検査に比し同程度かそれ以上であり、患者に対する侵襲性の面では圧倒的に優れていると報告されている。しかし、日本人の消化管病変は欧米各国の病変と比べるとかなり差があることはよく知られており、日本においてカプセル内視鏡の臨床応用を行うことにより、新しい小腸病変の発見のみならず新しい疾患概念の発見につながる可能性もある。

(3) 超音波検査は非侵襲性、簡便性から腹部骨盤領域の検診に広く用いられているが、がんの検診における有効性の評価はいまだ得られていない。超音波検診の有効性を証明できない原因のひとつに病変の検出能の低さが考えられるが、今回検討した THI 法の導入においては、新病変の発見や病変の鮮明化が認められ、実際の検診への応用が十分期待できるものと考えられた。一方、

腹部超音波検診に THI 法を導入することにより発見される病変が増加し、その結果「精検率」の上昇も懸念される。しかし、病変の発見率の増加ばかりでなく、画像の鮮明化による確定診断能の向上から、「精検率」の不要な上昇は防止できると考えられる。また、THI 法により病変が不鮮明化した場合でも、検査中に THI 法のオン・オフ操作により、簡便かつ容易に対応可能と考えられる。

(4) 前立腺がんに関しては、体外型コイルを用いた MRI 並びに MR スペクトロスコピー法によって、早期発見並びに特異的診断が可能となりつつある。ただし、より精度を高めるためには 3T の MR 装置が必要である。膵がんに関しては、現在の段階では不十分と言わざるを得ず、膵管分枝を描出できるよう MRCP の撮像法を検討中である。子宮体がんに関しては、検診への応用は近いものと思われる。卵巣がんについては、造影剤を使用しないで小さな病変を検出する方法の開発が不可欠である。

近年、わが国の医療被曝については諸外国より高いことが示され話題になった。FDG-PET も放射線被曝がリスクとして存在する撮影法であることから、発見率の評価については、疫学的観点から慎重な分析が必要であると考えられる。特に健常人に対する放射線被曝のリスクと対比し、今後普及が予想される PET/CT を含めてリスクとベネフィットの面から評価する必要があると思われる。コンピュータによる自動診断システムについては、今後正常データの SUV 値をもとにプログラムの詳細設計を行い、前向き研究による評価ができるようになる必要がある、その結果によって最終的な評

価がされるべきである。F-18 アミノ酸については、合成レベルおよび収率を高めるための合成条件の検討が必要である。高い精度で前立腺がんの局在を示すことが確認し得た C-11 コリンについては、今後 2 次検診への応用の可能性について検討していく意義があると考えられた。

(6) 新しいがんの診断機器を検診に導入する前の事前評価として経済評価を行うことの長所は、①検診に導入するか否かという判断材料になる、②導入する場合の費用を推定できる、③検診として導入する際の、上限価格を設定することで、メーカーがそれに見合った機器の開発（検診専門機器）を検討する資料となる、などである。一方短所としては、パラメータが安定しない（症例数が少なく、結果の信頼区間が広い）ことにより、結果が不安定となることである。この短所に対しては、感度分析で対応することになるが、パラメータがあまり多いとその結果に対する信頼性は劣るものになる。また、発見できる腫瘍の大きさが小さくなるにつれて、従来法よりもより低侵襲の治療法で治療させることができると考えられるため、エンドポイントに“救命”より QOL とすることが望ましいと考える。

E. 結論

(1) NBI システムを検診に応用し得れば、一次スクリーニングされたハイリスク群における頭頸部がんや食道がんの早期発見が効果的かつ低侵襲で可能となるばかりでなく、より低侵襲の治療での治癒が見込まれることより、予後の向上および患者の QOL の改善が期待され、医療経済面でもわが国

のみならず、グローバルな視野で貢献が大であると考えられる。

(2) 現時点では小腸病変を検出目的とし、また有用性も見出されつつあるが、今後は大腸、胃、食道病変への適応拡大も検討する予定である。さらには、合併症対策も十分に検討し、日本におけるカプセル内視鏡検査の保険認可に関して貢献したい。

(3) THI 法を用いた超音波検査は、病変の検出率および画像の鮮明化による確定診断能の向上から、腹部臓器全般におけるがんの検診に有用なものと考えられる。

(4) MRI の診断能は、前立腺がん、子宮体がんに関しては高いレベルに達しており、がん検診への応用を考える段階にきている。しかし、膵がん、卵巣がんについてはいまだ他の診断法に勝る点は見いだせていないのが現状であり、今後の検討が必要である。

(5) FDG-PET のがん検診への応用については、さらに詳細なアンケート調査などによる成績評価あるいは今後普及することが予想される PET/CT を含めた放射線被曝によるリスクとの関連で検討を進める必要がある。自動診断支援システムの開発は FDG-PET 検診の普及に有効性を発揮する可能性がある。FDG 以外の PET 製剤の検診への応用に関しては、今後の研究成果にりそのがん検診への応用の可否は判断されるべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小田一郎、後藤田卓志、蓮池典明、濱

- 中久尚、江口貴子、南 伸弥、山口 肇、斎藤大三、下田忠和：胃型分化型早期胃癌の内視鏡像、胃と腸、2003;38(5):684-692
2. Naotaka Torii, Tadashige Nozaki, Mitsuko Masutani, Hitoshi Nakagama, Toshiro Sugiyama, Daizo Saito, Masahiro Asaka, Takashi Sugimura, Kazumasa Miki : Spontaneous mutations in Helicobacter pylori rpsL gene. Mutation Research, 2003;535:141-145
 3. Hitoshi Kondo, Takuji Gotoda, Hiroyuki Ono, Ichiro Oda, Daizo Saito, Shigeaki Yoshida : Percutaneous, traction-assisted EMR by using an insulation-tipped electrosurgical knife for early stage gastric cancer, Gastrointestinal Endoscopy, 2003;58(7):1-5
 4. 蓮池典明、小田一郎、後藤田卓志、濱中久尚、山口 肇、神津隆弘、松田尚久、斎藤大三、下田忠和：長期経過からみた胃腺腫の治療方針、胃と腸、2003;38(10):1419-1426
 5. 中村哲也、寺野彰、注目の領域 カプセル内視鏡、医学のあゆみ、206 巻、238-240、2003
 6. 中村哲也、寺野彰、カプセル内視鏡、戸田剛太郎、税所宏光、寺野彰、幕内雅敏、編集 Annual Review 消化器 2004、中外医学社、東京、2004、8-12.
 7. 石川 勉、他、画像診断でここまで分かる各診断法の特徴-食道・胃、癌と臨床、49:799-806、2003
 8. Y Ooyanagi, T Ishikawa, et al, A useful new endoscopic marking technique for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Endoscopy, 36:91-92,2004
 9. Imaoka I, Wada A, Matsuo M, Yoshida M, Kitagaki H, Sugimura K. MR Imaging of Disorders Associated with Female Infertility: Use in Diagnosis, Treatment, and Management. Radiographics 23(6):1401-21 (2003)
 10. Khan N, Oriuchi N, Zhang H, Higuchi T, Tian M, Inoue T, Sato N and Endo K: A comparative study of ¹¹C-choline PET and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of lung cancer, Nuclear Medicine Communications, 24, 359-366, 2003
 11. Koike I, Ohmura M, Hata M, Takahashi N, Oka T, Ogino I, Lee J, Umezawa T, Kinbara K, Watai K, Ozawa Y, Inoue T: FDG-PET Scanning after Radiation can predict tumor regrowth three months later. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 57, No. 5, pp. 1231-1238, 2003
 12. Shinozaki T, Takagishi K, Ichikawa A, Inoue T, Yamaji T, Ishikawa T, Ohsawa T, Aramaki M, Aiba S, Endo K: Use of 2- [¹⁸F]-fuoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) imaging for the evaluation of muscle metabolic activity in ruptured rotator cuffs: Identification of shoulder muscles

- by fusion imaging studies involving both FDG PET and magnetic resonance imaging: Journal of Shoulder and Elbow Surgery Board of Trustees. Volume 12, Number 6, pp544-549, 2003
13. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, Nishii K, Baba T, Kurita Y, Saito Y, Kaneko M, Sakuma T, Suzuki T. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. Lung Cancer 41(1) 29-36; 2003
 14. Masahiko Higashiyama, Ken Kodama, Koji Takami, Naozumi Higaki, Tomio Nakayama and Hideoki Yokouchi. Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer J Thoracic Cardiovasc Surg 125(1) 101-107 2003
 15. 楠洋子、中山富雄、鈴木隆一郎 小型肺がんに対するらせんCTの意義 癌の臨床 49(10):1035-1042, 2003
 16. 楠洋子、中山富雄、鈴木隆一郎 肺がん検診の評価と今後 日本がん検診・診断学会 10(2); 188-191, 2003
2. 学会発表
 1. FIFTH INTERNATIONAL GASTRIC CANCER CONGRESS (2003, Rome)
 - a. Endoscopic features of early gastric cancer without malignant findings : Hamanaka H., Gotoda T., Ono A., Minami S., Saito D.
 - b. Endoscopic features of differentiated type early gastric carcinoma with gastric mucin phenotype : Oda I., Gotoda T., Hasuike N., Hamanaka H., Eguchi T., Minami S., Saito D.
 2. 第 65 回日本消化器内視鏡学会(2003, 福岡)
 - a. 早期大腸癌に対する色素内視鏡による深達度診断の有用性の検討 : 浦岡俊夫、斉藤大三
 - b. 拡大内視鏡により深達度診断が過大評価された早期大腸癌の内視鏡・病理学的特徴像 : 池松弘朗、斉藤大三
 - c. 微小大腸ポリープに対する通常観察診断-拡大観察像を踏まえて : 古谷 孝、斉藤大三
 3. 第 57 回日本食道学会(2003, 京都)
 「当院における食道表在癌に対する内視鏡切除術(EMR)の検討」蓮池典明、斉藤大三
 4. 第 66 回日本消化器内視鏡学会(2003, 大阪)
 - a. 拡大内視鏡は conventional endoscopy となりえるか? : 小林望、斉藤大三
 - b. 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除後の異時性多発癌に関する検討 : 中島 健、斉藤大三
 5. 中村哲也、寺野彰、カプセル内視鏡による小腸の診断、DDW-Japan 2003 ブレックファーストセミナー、大阪(2003年10月)
 6. 中村哲也、白川勝朗、中野道子、菅家一成、寺野彰、カプセル内視鏡の現状、第 17 回日本消化器内視鏡学会北海道

セミナー、教育講演、札幌（2004年2月）

7. 福永 淳、石川 勉、他、腓尾部腹側に認められた後腹膜奇形腫の1例、第17回腹部放射線研究会、東京、（2003年5月）
8. Imaoka I, Wada A, Matsuo M, Kobashi Y, Sugimura K. MR imaging of adenocarcinoma in the female pelvis: what is the final diagnosis when cytologic test is positive. 88th RSNA (Annual Meeting of the Radiological Society of North America) Chicago, (2002年12月1日)
9. 井上登美夫：PET 臨床1：FDG-PET のがんの臨床－頭頸部，胸部領域－。教育講演，第42回日本核医学総会，神戸，2002, 11
10. 井上登美夫：骨・腫瘍の基礎と臨床。第3回核医学春季合同セミナー，東京，2003, 5
11. 井上登美夫：FDG-PET の検査法と正常像。第3回核医学春季合同セミナー，東京，2003, 5
12. 中山富雄、鈴木隆一郎。CT肺癌検診の経済評価。第25回臨床研究・生物統計研究会（仙台）、2003。
13. 中山富雄、楠 洋子、鈴木隆一郎、他。胸部CT検診発見肺癌の生存率－従来型検診との比較－。第11回胸部CT検診研究会大会（千葉）、2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

PET の自動診断プログラムについては特許申請を検討中である。

分光内視鏡を用いた消化管がん検診への応用に関する研究

分担研究者 齊藤大三 国立がんセンター中央病院 内視鏡部部长

研究要旨 消化管がんの検診を目的として、従来より用いられてきた内視鏡より客観的かつ定量的診断が可能な狭帯域分光内視鏡(NBI: Narrow Band Imaging)の有用性を検討した。今年度は、頭頸部がん、食道がんに対する診断能を調べたが、その早期段階での検出および侵襲の少ない治療の可能性が認められ、さらに有用性を確認するための多施設共同研究を企画した。今後、胃、大腸の病変に対する診断能および有用性を検討するが、NBI システムは消化管がん検診への応用が充分期待し得る。

A. 研究目的

消化管がんの診断には内視鏡検査は不可欠であるが、感覚的・主観的診断法であり、患者の負担(苦痛)の多い診断法と言わざるを得ない。これらを背景に、近年、客観的・定量的診断が可能な狭帯域分光内視鏡(Narrow Band Imaging: NBI)が開発された。NBI システムとは、面順次式電子内視鏡の R: 485-515mm、G: 430-460mm、B: 400-430mm、それぞれに従来と異なる狭帯域フィルターを用いた光源装置で、光の生体における散乱特性を利用したものである。つまり、波長の短い光は生体への深達度が浅く、一方、波長の長い光は深達度が深い。本研究の目的は、この NBI システムの消化管早期がんに対する診断能を調べ、がん検診における有用性を検討することにある。消化管がんの中でも最も予後が悪いとされる食道がんの診断においてはルゴール色素内視鏡がスクリーニング検査として普及しているが、染色時の局所刺激過敏性や染色後に粘膜上皮が脱

落し再生上皮が入り込むため病変の変形をきたすなどの問題点がある。口腔・咽頭がんは進行がんで発見されることが多く、手術後の嚥下や発声等の機能障害による QOL の低下や、皮膚欠損等の美容上の問題、さらには予後が極めて悪い。本年度は、主としてこれらの早期発見の診断技術の開発が急務である口腔・咽喉頭～食道領域のがんについて検討した。

B. 研究方法

(検討 1) 2001 年 8 月から 2003 年 10 月の間に、NBI システムにて観察し得た表在型食道腫瘍性病変 18 例 25 病変のうち、組織学的な検索が可能であった 15 例 22 病変(dysplasia: 4、m1 癌: 6、m2 癌: 6、m3 癌: 4、sm1 癌: 2)を対象とし、それぞれの病変において NBI 内視鏡像、ルゴール染色像と組織学的所見を対比し臨床病理学的に検討した。

(検討 2) 2002 年 4 月から 2003 年 9 月までに、NBI 内視鏡にて発見された中・

下咽頭表在がん 18 症例 34 病変について、その治療成績を検討した。

(倫理面への配慮) 本研究はすべて厳密なインフォームド・コンセントを本人から得て進めている。研究に使用される個人情報については、原則として画像情報のみのデジタル生データを使用し、画像・人名・病名についてのセキュリティが守られるよう配慮している。以上より、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

(検討 1) 組織学的に食道癌と診断された 22 病変中の 18 病変(82%)は、全て拡大観察を併用することなく NBI により病変部は周囲粘膜に比し濃い(茶褐色)領域として描出された。また、NBI で病巣部と認識し得た領域はルゴール不染部および組織学的な腫瘍部とほぼ一致した。しかし、dysplasia4 病変中 3 病変は、周囲粘膜に比し僅かに濃く描出されたが不明瞭であり、また残る 1 病変は通常観察および NBI 観察では全く認識困難で、ルゴール染色によりはじめて病変の指摘が可能であった。

(検討 2) 13 症例 29 病変に対して全身麻酔下で内視鏡切除(EMR)が施行された。病変部位の内訳は、右梨状陥凹：11、左梨状陥凹：8、後壁：2、輪状後部：6、中咽頭：2 でこのうちの 21 病変は上皮内がんであった。上皮浸潤を 8 病変に認めしたが、全例経過観察された。入院期間の中央値は 10 日で、重篤な合併症は認められなかった。局所遺残は 3 例に認めしたが、再 EMR にて現在まで局所再発は認められていない。被裂・梨状陥凹癒着を 3 例に認めしたが、発声・嚥下等の機能障害は無い。

現在、全例無再発にて生存中である。

D. 考察

以上の結果より、NBI システムは頭頸部～食道領域において積極的に表在がん、とくに上皮内がんに対するスクリーニング、さらに浸潤範囲診断に十分応用できる可能性が示唆された。現在、5 施設共同(国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、東京慈恵会医科大学、昭和大学横浜市北部病院、川崎市立病院)での通常観察と NBI 観察による前向き比較試験に関する研究計画書を立案中で、NBI システムの有用性を科学的に明らかにする予定である。

E. 結論

今後、この技術が検診に応用し得れば、一次スクリーニングされたハイリスク群における頭頸部がんや食道がんの早期発見が効果的かつ低侵襲で可能となるばかりでなく、より低侵襲な治療で治癒が見込まれることより、予後の向上および患者の QOL の改善が期待され、医療経済面でもわが国のみならず、グローバルな視野で貢献が大であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小田一郎、後藤田卓志、蓮池典明、濱中久尚、江口貴子、南 伸弥、山口肇、齊藤大三、下田忠和：胃型分化型早期胃癌の内視鏡像、胃と腸、

2003;38(5):684-692

2. Naotaka Torii, Tadashige Nozaki, Mitsuko Masutani, Hitoshi Nakagama, Toshiro Sugiyama, Daizo Saito, Masahiro Asaka, Takashi Sugimura, Kazumasa Miki : Spontaneous mutations in the Helicobacter pylori rpsL gene. Mutation Research, 2003;535:141-145
3. Hitoshi Kondo, Takuji Gotoda, Hiroyuki Ono, Ichiro Oda, Daizo Saito, Shigeaki Yoshida : Percutaneous, traction-assisted EMR by using an insulation-tipped electrosurgical knife for early stage gastric cancer, Gastrointestinal Endoscopy, 2003;58(7):1-5
4. 蓮池典明、小田一郎、後藤田卓志、濱中久尚、山口 肇、神津隆弘、松田尚久、斉藤大三、下田忠和 : 長期経過からみた胃腺腫の治療方針、胃と腸、2003;38(10):1419-1426

2. 学会発表

1. FIFTH INTERNATIONAL GASTRIC CANCER CONGRESS (2003,Rome)
 - a. Endoscopic features of early gastric cancer without malignant findings : Hamanaka H., Gotoda T., Ono A., Minami S., Saito D.
 - b. Endoscopic features of differentiated type early gastric carcinoma with castric mucin phenotype : Oda I., Gotoda T., Hasuike N., Hamanaka H., Eguchi T., Minami S., Saito D.

2. 第 65 回日本消化器内視鏡学会(2003,福岡)

- a. 早期大腸癌に対する色素内視鏡による深達度診断の有用性の検討 : 浦岡俊夫、斉藤大三
- b. 拡大内視鏡により深達度診断が過大評価された早期大腸癌の内視鏡・病理学的特徴像 : 池松弘朗、斉藤大三
- c. 微小大腸ポリープに対する通常観察診断－拡大観察像を踏まえて : 古谷孝、斉藤大三

3. 第 57 回日本食道学会(2003,京都)

- 「当院における食道表在癌に対する内視鏡切除術 (EMR) の検討」蓮池典明、斉藤大三

4. 第 66 回日本消化器内視鏡学会(2003,大阪)

- a. 拡大内視鏡は conventional endoscopy となりえるか? : 小林 望、斉藤大三
- b. 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除後の異時性多発癌に関する検討 : 中島健、斉藤大三

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究

分担研究者 寺野 彰 獨協医科大学光学医療センター長、消化器内科教授、病院長

研究要旨 新しい診断機器であるカプセル内視鏡を導入し、消化管病変の検診への応用の可能性を探った。カプセル内視鏡は、苦痛なしに生理的な状態の消化管が観察できる検査であり、小腸を中心とするがん検診に役立つものと期待される。

A. 研究目的

最近、これまでの内視鏡とは原理が全く異なる「カプセル内視鏡」が開発され、2001年5月にヨーロッパで、同年8月にはアメリカのFDAで認可され、2004年3月までに世界で約80,000件の検査が行われている。この新しいカプセル内視鏡を日本に導入し、それをを用いた小腸を中心とする消化管病変の検診への応用の可能性を探り、その診断精度の向上をめざすことが本研究の目的である。

B. 研究方法

カプセル内視鏡とは、内服薬のように口から飲み込まれたあと、消化管を通過しながらその内部を撮影することができるカプセル型の小型内視鏡である。2004年3月現在、実用化されているカプセル内視鏡は、GIVEN社（Israel）が開発したもののみである。日本ではカプセル内視鏡は本研究開始当時治験の最中であったため、カプセル内視鏡のメカニズムと検査法からみた検診への応用の可能性と海外の動向からみた臨床応用の可能性について検討した。なお、本研究における倫理面への配慮としては、カプセル内視鏡による医用画像およびその

附属情報（特に被検者の個人情報）の取り扱いに注意を払った。

C. 研究結果

カプセル内視鏡は、以下の3つの機器で構成されている。1)カプセル内視鏡本体。2)カプセル内視鏡から送られてきた画像データを受信するSensor Array および外部記憶装置であるデータレコーダー。3)撮影された画像や被検者のデータを処理する専用のワークステーション。被検者は、8時間以上絶食したのちカプセル内視鏡を飲み込む。カプセル内視鏡は、腸液が充満した小腸内で約8倍に拡大された写真を1秒に2枚、1回の検査あたり約5万枚の静止画像を撮影することができる。その大きさは11×26mm、重さは3.7gで、容易に飲み込むことができ、被検者にとってまったくと言って良いほど苦痛がない。また海外の主要文献を検索した結果、カプセル内視鏡による小腸病変の診断率は、従来の検査法である小腸造影やプッシュ型小腸内視鏡などの診断率より有意に高かった。

D. 考察

新しい診断機器であるカプセル内視鏡は

、従来の内視鏡検査と全く異なるメカニズムで生理的な消化管内腔の内視鏡画像を撮影する検査法であり、被検者の苦痛がなく外来で検査が行える点から、検診への応用が可能でありその成果が大いに期待できる。海外の代表的な文献から検討した結果、カプセル内視鏡検査の第1の適応は従来の検査法で出血源が不明の消化管出血である。その中で最も多いのは angiodysplasia などの血管性病変であるが、癌やリンパ腫、クローン病なども含まれており、従来病変が少ないと考えられていた小腸にも腫瘍を含む多彩な病変が認められることが判明した。以上より、カプセル内視鏡によるがん検診の可能性も示唆された。

E. 結論

カプセル内視鏡は、従来の内視鏡検査と異なり鎮痙剤や鎮静剤が不要で、消化管内で送気する必要もない、いわば生理的な内視鏡検査である。その大きさから容易に飲み込むことができるため、被検者には全くといってよいほど苦痛がない。これらの検査は、外来で施行可能である。カプセル内視鏡による小腸病変の診断率は、従来の検査法である小腸造影やプッシュ型小腸内視鏡などの診断率より有意に高い。海外における数多くの臨床研究の結果、2003年7月にはアメリカ FDA によってカプセル内視鏡は小腸の検査における第1選択として認められた。日本では臨床治験が最近終了したばかりでその認可を申請中であるが、カプセル内視鏡は小腸を中心とするがん検診に役立つものと大いに期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 中村哲也、寺野彰、注目の領域 カプセル内視鏡、医学のあゆみ、206巻、238-240、2003

2) 中村哲也、寺野彰、カプセル内視鏡、戸田剛太郎、税所宏光、寺野彰、幕内雅敏、編集

Annual Review 消化器 2004、中外医学社、東京、2004、pp8-12.

2. 学会発表

1) 中村哲也、寺野彰、カプセル内視鏡による小腸の診断、DDW-Japan 2003 ブレックファーストセミナー、大阪（2003年10月）

2) 中村哲也、白川勝朗、中野道子、菅家一成、寺野彰、カプセル内視鏡の現状、第17回日本消化器内視鏡学会北海道セミナー、教育講演、札幌（2004年2月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ドップラー法とティッシュハーモニック法による超音波検診に関する研究

分担研究者 石川 勉 栃木県立がんセンター 画像診断部長

研究要旨

超音波検査は、非侵襲性、簡便性から腹部骨盤領域の検診に広く応用されている。しかし、癌検診の有効性評価の検討で、超音波検診は検診に有効であるとの評価は得られていない。したがって、有効な超音波検診を行うためには、ドップラー法やティッシュハーモニック法などの新たな撮影法の開発導入による病変検出能の向上とその科学的有効性評価や超音波検診システムの精度向上を図る管理体制の確立が必要である。

A. 研究目的

従来の通常モード法を使用した腹部超音波検診では検診の有効性効果を得ていないので、さらに検診効果を向上させるため、新しい画像構成技術であるドップラー法やティッシュハーモニック（THI）法などを検診に導入し、病変発見率の向上や検診システムの精度向上を図る必要がある。

B. 研究方法

対象は2003年10月より11月までの二ヶ月間に栃木県立がんセンターにて腹部超音波検査を行い、通常モード法とティッシュハーモニックイメージ法で観察し得た105例を対象とした。術者は超音波担当の検査技師3名とし、検査中に両モードでの画像所見に差が生じるか否かを検討した。使用した機種は東芝社製SSA-770AあるいはSSA-550Aである。

通常モード法とTHI法で得られた画像を比較読影し、病変の描出能を、1)病変の画質の変化、2)病変の検出率、2)病変

の鮮明化、について検討した。

倫理面への配慮に関しては、研究班で使用している超音波装置はすべて医療用機器として認定されています。また、検査も通常の診療行為として行われる範囲内の検査であり、倫理上、特に問題となる点はありません。

C. 研究結果

ドップラー法とティッシュハーモニック法の画質の比較では、THI法を使用して画像所見に、変化を認めなかったもの37例（35.2%）、変化を認めたもの68例（64.8%）であった。画像所見に変化を認めた68例中、新病変の発見が認められたものまたは病変が鮮明化したものは63例（92.6%）であった。逆に、THI法で不鮮明化したものは4例（5.9%）であった。

THI法により鮮明化した病変(n=61)の臓器別頻度は、肝臓 21病変(20%)、胆嚢 16病変（15%）、腎臓 22病変（21%）、膵管 1病変（1%）、総胆管 1病変(1%)であった。

THI法で新たに病変が発見されたものは

25病変で、臓器別には肝臓5病変(5%)、胆嚢4病変(4%)、腎臓15病変(16%)、膵臓1病変(1%)であった。

D. 考察

超音波検査は非侵襲性、簡便性から腹部骨盤領域の検診に広く応用され、肝細胞癌、腎細胞癌、膵癌など、各種の癌が発見されている。しかし、癌検診の有効性の評価では超音波検診が有効であるとの評価は得られていないのが現状である。超音波検診の有効性を証明できない原因のひとつに病変の検出能の低さが考えられる。したがって、有効な超音波検診を行うにはドップラー法とティッシュハーモニック法などの新たな撮影法の導入とその科学的評価や超音波検診システムの精度向上を図る管理体制の確立が必要である。そこで、今回はTHI法導入による画質の向上を検討した結果、新病変の発見や病変の鮮明化が認められ、実際の検診への応用が十分期待できるものと考えられた。しかし、その一方で、腹部超音波検診にTHI法を導入による画質の向上に伴い、発見される病変の増加が予想され、その結果「精検率」の上昇が懸念される。しかし、検討結果では病変の発見率の向上ばかりでなく、画像が鮮明化することで確定診断能も上昇すると考えられ、「精検率」の不要な上昇は防止できると考えられる。腹部臓器全般で診断能の向上により、これまで発見できなかった小病変や早期癌などの発見が可能となり、救命可能な癌の発見も期待され、検診にとって有用な撮影法になると考えられる。また、THI法により病変が不鮮明化した場合でも、検査中にTHI法のオン・オフ操作により、簡便かつ容

易に対応可能と考えられる。

E. 結論

ティッシュハーモニックイメージ (THI) 法を用いた腹部超音波検査では、

1. 病変の検出率が上昇する。
2. 画像が鮮明になることから確定診断能の向上が期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

①石川 勉、他、画像診断でここまで分かる各診断法の特徴・食道・胃、癌と臨床、49:799-806、2003

②Y Ooyanagi, T ishikawa, et al, A useful new endoscopic marking technique for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Endoscopy, 36:91-92,2004

2. 学会発表

①福永 淳、石川 勉、他、膵尾部腹側に認められた後腹膜奇形腫の1例、第17回腹部放射線研究会、東京、(2003年5月)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

MRI のがん検診への応用に関する研究

分担研究者 杉村和朗 神戸大学大学院医学系研究科教授

研究要旨：MRI 並びに MR スペクトロスコピーを用いたがん検診の実現に向けて、診断精度の改善並びに撮像の最適化を検討した。現時点では、前立腺がん、子宮体がんにおいて検診に用いられる可能性がある。

A. 研究目的

膀胱がん、子宮体がん、卵巣がん、前立腺がんは増加傾向を示している。特に膀胱がん、卵巣がんについては、他のがん以上に早期発見が大きく予後を左右するが、現時点では有効な検診手段は無い。また子宮体がんは、内診の有用性が頸がん比べて低い。前立腺がんの検診は進んでいるが、感度、特異度の向上は満足するレベルに達していない。これらの臓器において MRI 並びにプロトン MR スペクトロスコピーを駆使して、1cm 以下の腫瘍を、短時間で検出する方法を研究する。

B. 研究方法

前立腺がん：前立腺用特殊コイルを用いて高分解能画像を得る方法を開発する。膀胱がん：膀胱管分枝を明瞭に描出するため、特殊コイルを用いて高分解能 MRCP の分解能を上げる。腫瘍が高信号に描出される撮像法である STIR 法を発展させる。子宮体がん：True FISP 法をはじめとして、従来の撮像法に加えた短時間、高分解能画像を得られる新しいパルス系列を開発する。なお MR スペクトロスコピーについては、短

時間で定量できる方法を開発する。本研究において、がん診断における MRI 並びに MR スペクトロスコピーの意義、本検査の目的並びに方法については十分な説明を行い同意を得ている。

C. 研究結果

前立腺がん：従来標準であった経直腸コイルと同等の画像を体外型コイルで得る方法を開発した。また、MR スペクトロスコピーについても侵襲的な方法である直腸内コイルと同等の画像を体外型コイルで得る方法を開発した。より高度のスペクトル並びに画像を得るために、3T の MR 装置を用いた体外型コイルを開発し、良好な画像並びにスペクトルを得ることが出来た。これに関する成果では、JMRI に掲載され、北米放射線学会では銀賞を得ている。膀胱がん：高分解能 MRCP 法を新しいコイルを用いて開発中である。また我々が肺がんで成功し既に EJR, Radiology 等で発表している STIR 法を用いたがんの早期発見法を膀胱がんにおいて応用する方法を検討中である。子宮体がん：子宮腔内の診断法に関して、新しい方法を考案し、特異的に診断できる