

照明用光ファイバーの本数は昨年度の半分以下になり、光量的にかなり減少したが、昨年度の試作機では、明確にならなかった臓器内面の色の区別がわかるようになった。

また、広視野角にしたことで、尿道の壁面も観察し易くなった。

一方、先端に凹レンズを設けたことで、凹面の付着物が次第に拭き取れなくなり、観察画像が見づらくなった。

次に、超伝導コイルを用いた改良型試作磁気誘導装置（株玉川製作所製）を用いて、ブタの体外で内視鏡先端の磁性体を磁氣的に牽引させる実験を行った。

その結果、試作機の前端部近傍を保持した状態で、容易に湾曲することが確認できた。

一方、ブタの腎盂内では、X線透視画像や内視鏡画像では先端部の誘導は明確には観察できなかった。また、実験後、純鉄の被誘導体に錆が付着していることも確認された。

さらに、細胞サンプルを用いて、微細内視鏡による画像の机上確認実験を行った。

その結果、脳腫瘍細胞で青色に染色したサンプルで顕著に、粒状に細胞が存在している状態が観察できた。

次に、図 11 に示すように浜松ホトニクス社製高感度 CCD カメラに液晶カラーフィルターを接続して、GFP による細胞の発光状態を確認した。

高感度 CCD カメラ 液晶カラーフィルター



図 11：高感度 CCD カメラ接続状態

実験では、はじめに試作機の照明用光ファイ

バーを通して励起光を照射したが、蛍光画像は確認できなかった。次に、専用励起光源装置により、細胞に直接励起光を照射した結果、脳腫瘍細胞が緑色に発光している様子が確認できた。実験による内視鏡画像を図 12 に示す。

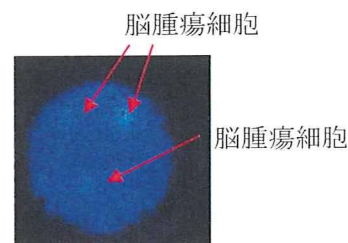


図 12：高感度カメラによる内視鏡画像

3) 研究 3 年目

はじめに早期臨床応用機として尿管ファイバースコープを試作した。仕様を表 3 に示す。

表 3：尿管用ファイバースコープの仕様

視野角	90° (直視)
観察深度	1 ~ 50 mm
接眼視度調整範囲	+2 ~ -8 Dptr.
先端硬性部径	φ 1.54 mm
軟性部径	φ 1.5 mm
有効長 (挿入部長)	700 mm
全長	939 mm

試作した試作機の全体像を図 13 に、先端部を図 14 に示す。

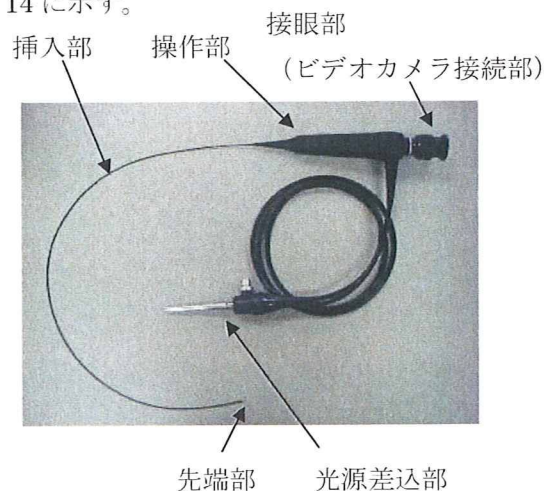


図 13：試作尿管ファイバースコープ全体像

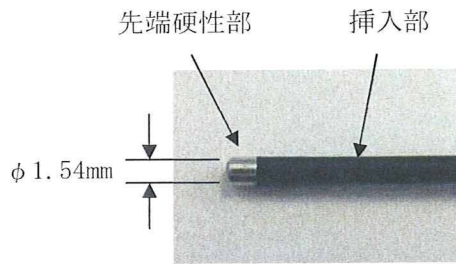


図 14：試作尿管ファイバースコープ先端部
試作尿管ファイバースコープの画像伝達用光ファイバー束は、ファイバー束の外径を大きくして、本数を 2 年目試作機に対して約 3 倍増加させた。

対物レンズは、2 年目試作機に比べてレンズ外径を大きくし、外径 0.7mm のレンズを 3 種類各 1 枚組み合わせた対物レンズを試作し、先端硬性部内の画像伝達用光ファイバー束の前方に固定した。

照明用光ファイバーは、前記画像伝達用光ファイバー束の片側を囲むように配置し、挿入部外周は、2 年目試作機に使用したチューブの 3 倍の肉厚を有する合成樹脂製チューブで被覆した。

さらに、臨床研究使用前に安全性を確認するために、試作機を用いてブタによる動物実験を実施した。

実験には、臨床研究で実際に使う予定の 7～8Fr のカテーテルを使用した。

その結果、前記カテーテルに対して、尿管ファイバースコープが問題なく挿抜可能であること、スコープ単独でも尿管に挿入可能であることが確認できた。

また、内視鏡画像に関して、ブタの腎盂内を観察した画像（図 15）と 2 年目試作機の画像（図 10）を比較した結果、試作尿管ファイバースコープの方がより明瞭な画像が得られており、実験に参加された臨床先の先生方からも臨床研究に使用可能との評価をいただいた。



図 15：試作尿管ファイバースコープ内視鏡画像

次に、研究 3 年目に試作した微細内視鏡の仕様を表 4 に示す。

表 4：試作微細内視鏡仕様

視野角	87°（直視）
観察深度	1～30 mm
接眼視度調整範囲	+2～-8 Dptr.
先端硬性部径	0.79 mm
軟性部径	0.74～0.85 mm
有効長（挿入部長）	1,000 mm
全長	1,240 mm

試作した微細内視鏡の全体像を図 16 に、先端部を図 17 に示す。

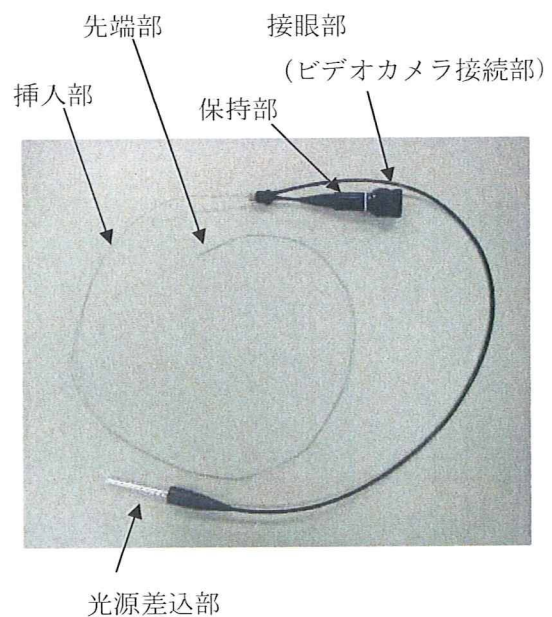


図 16：試作微細内視鏡全体像

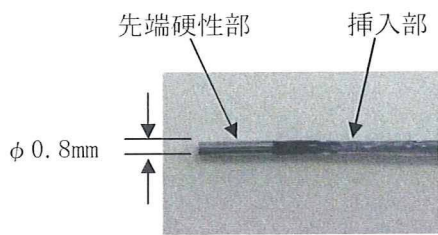


図 17：試作微細内視鏡先端部

試作微細内視鏡の対物レンズは、2年目と同様に視野角 90° 程度を確保しつつ、画像の改良を検討した結果、前記尿管ファイバースコープに用いた対物レンズの外径を 0.5mm に小径化したレンズを用いた。

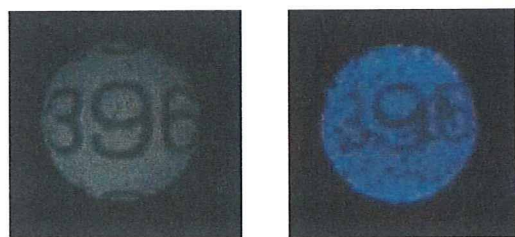
画像伝達用光ファイバー束は、ファイバーの素線折れを考慮して2年目試作機より 10%程度太いファイバーを用いて検討した結果、束径を2年目に比べて約 1.6 倍太くし、本数を約 2.3 倍増加させた。また、ファイバー束の保護方法の改良も行い、素線折れも減少させた。

照明用光ファイバー束は、画像伝達用光ファイバー束の片側に三日月状に配置するようにして2年目試作機に比べ本数を約 2.7 倍増加させた。

挿入部外周は、2年目と同肉厚の合成樹脂製チューブで被覆した。その際に、照明用光ファイバー束が設計のような三日月形にならず、部分的に外径 0.8mm を超えるところが発生した。

次に、内視鏡画像に関して、机上にて2年目試作機と比較検討した。

比較画像を図 18 に示す。



3年目試作機

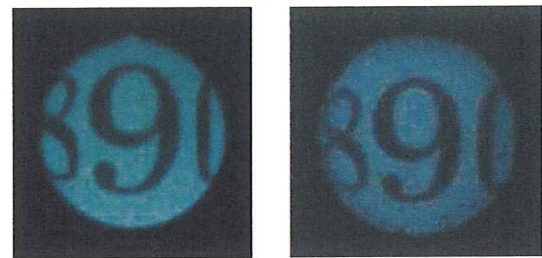
2年目試作機

図 18：内視鏡先端面から 3 mm の物体画像

図 18 から、2年目試作機に比べ、3年目試作機のほうが数字の輪郭が明瞭で、ファイバーの素線折れも少ないことがわかる。

また、前記尿管ファイバースコープに対しても内視鏡画像を比較した。

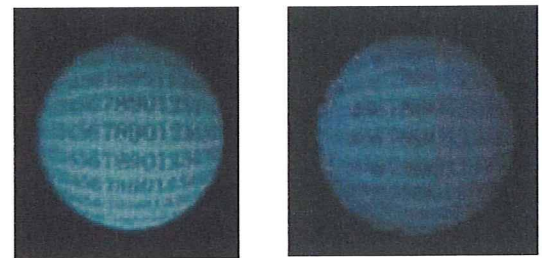
比較画像を図 19 及び図 20 に示す。



試作尿管ファイバースコープ

3年目試作機

図 19：内視鏡先端面から 3 mm の物体画像



試作尿管ファイバースコープ

3年目試作機

図 20：内視鏡先端面から 20mm の物体画像

図 19 及び図 20 から、内視鏡先端面から 3 mm といった近接ではほぼ同等の画像が得られているが、先端面から 20mm の遠距離では、特に周辺部のボケに関して微細内視鏡のほうが大きいことが確認できた。

動物実験を行った結果、先端部に磁性体（ネオジウム磁石）を固定した 5Fr カテーテル（榊玉川製作所試作）に試作機を挿入して、カテーテル先端から突出させた状態で、超伝導コイルにより平行磁場を発生させる改良型試作磁気誘導装置（榊玉川製作所製）を用いてブタの体外にて先端部が湾曲することが目視で確認で

きた。

実験による湾曲状態を図 21 に示す。

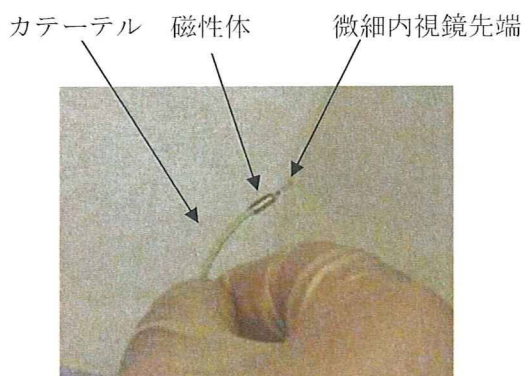


図 21 : カテーテル先端磁性体牽引実験
(カテーテル湾曲状態)

また、前記試作カテーテル及び試作微細内視鏡をブタの尿管から腎盂内に挿入して内視鏡画像を確認するとともに、磁気による湾曲実験を行った結果、内視鏡画像としては2年目に比べて内壁が明瞭になっていることが確認できた。

実験時の腎盂内画像を図 22 に示す。



図 22 : 試作微細内視鏡画像
(腎盂内)

磁気による湾曲実験では、X線透視画像では先端部が誘導されているのが確認できたが、移動量としては、体外実験ほどは動かなかった。

D. 考察

1年目の研究結果から、微細内視鏡の外径を0.3 mmと細くしたことにより、挿入部の柔軟性が増したことで、平成18年度より微細内視鏡の先端部が磁気誘導装置によって誘導され易くなったと考えられる。

一方、細径化のため、画像伝達用光ファイバーの本数を減らしたため、解像力が低下したうえ、作製中や実験中にファイバー折れが増加したことから対策検討が必要と考えられた。

また、高感度CCDカメラを用いることにより、微量の光で暗箱の中の文字が判別できたことから、照明用光ファイバーの本数をもっと減らすことも可能と考えられた。

研究2年目では、前年度の検討結果から、照明用光ファイバーの本数を減らし、画像伝達用光ファイバー束のファイバー本数を3倍程度にしたことで実際にブタの尿管の内壁や腎盂内の色の変化がより明確に観察できるようになり、さらに凹レンズによって視野角を広くしたことにより、1年目よりも広い範囲を観察することが可能になったことから、前年より観察性能は向上したと考えられる。

一方、ファイバー折れ対策が不十分で前年より多くなってしまったことや、組立上凹レンズの凹面側を外側にしたため、レンズ面の付着物が容易に拭き取れず、次第に観察画像が見づらくなってしまったことは次の検討課題と考えられた。

また、内視鏡先端の磁性体として、磁性ステンレスの代わりに純鉄を使用したことや磁性体の長さを1 mm長くしたことで、ブタの体外において、内視鏡先端を容易に湾曲させることが可能であったことから、材料変更や体積増加の効果は出ていると考えられた。

一方、腎盂内では昨年度と同様にX線透視下で先端部が牽引される状態が明確に観察できなかったことは、腎盂内では、壁面に当たってしまい先端の動きが抑えられることも考えられた。

さらに、今回高感度CCDカメラに液晶カラーフィルターを接続してカラー画像を観察することが可能になったことにより、脳腫瘍細胞がGFPによって緑色に発光していることが

微細内視鏡を介して観察できたことは、微細内視鏡を用いた観察・診断の一つの可能性を示唆していると思われた。一方、試作機の照明用光ファイバーでは、光量が足りず、観察できなかったことから、照明用光ファイバーを増やした専用の微細内視鏡の検討も必要になると思われた。

研究3年目では、早期臨床応用機として試作した尿管ファイバースコープは、動物実験により、カテーテルを介してのスコープの挿入抜去が、挫屈等の不具合もなく可能であったことや内視鏡画像に関しても臨床研究を行ううえで十分な画像が得られているとの評価が得られたので、臨床研究に使用して問題ないと考えられる。

微細内視鏡に関しては、前年まで内視鏡先端部に設けていた磁性体を無くして、光学性能の改良を行い、試作機を用いた机上検討や動物実験結果から、前年に比べて明らかに内視鏡画像が向上した。また、先端レンズ面の付着物の拭き取りも容易になっている。

一方、部分的ではあるが内視鏡挿入部の外径が目標値の0.8mm以下を保つことが出来なかったことに関しては、外皮チューブ被覆時に予め照明用光ファイバー束を所定の位置に配置するための組立方法の検討が必要と思われる。

また、画像伝達用光ファイバー束の素線折れは、昨年度に比べてかなり減らすことは出来たが、通常内視鏡レベルに対してはまだ不十分であり、今後、ファイバー束の保護方法の更なる改良が必要と考えられる。

E. 結論

細径カテーテルなどに挿入可能で、外部から非接触で高度な制御が可能であると期待できる磁気により誘導可能な微細内視鏡の開発を継続して行った。

研究1年目では、挿入部の柔軟性を考慮して、

多成分ガラスからなる画像伝達用光ファイバー束に合成樹脂からなる外皮チューブを被覆した外径0.3mmの微細内視鏡を試作して、ブタを用いた動物実験を行い、体外に設けた試作磁気誘導装置によって、内視鏡先端が誘導され易くなったことをX線透視装置によって確認した。また、照明用光ファイバーを内蔵した外径0.8mmの微細内視鏡を試作し、ブタの体内に取り付けた仮想病変を内視鏡用CCDカメラを用いて、色による判別が可能であることを確認した。さらに、高感度CCDカメラを接続して、微量な光でも文字の判別が可能であることを確認した。

一方、細径化により画素数が減少したことやファイバーの素線折れが増加したことにより、内視鏡画像の劣化が進んだことから、研究2年目でその対策を中心に検討を進めた。

内視鏡画像の向上として、画像伝達用光ファイバー束のファイバー本数を、挿入部外径を昨年度程度に維持しながら、前年の3倍程度にし、さらに、先端部に凹レンズを組み込むことで、視野角を90°程度まで広げた。

また、ブタを用いた動物実験によって、尿管や腎盂の内壁面の色の変化などが観察でき、内視鏡画像が向上したことを確認した。

一方、画像伝達用光ファイバーの素線径を前年より細径化したことに加え、保護方法が不十分でファイバーの素線折れが発生し易くなったことや凹レンズの付着物が拭き取れなくなって観察しづらくなるなどの不具合点も発生した。

研究2年目では、この他、磁性体に純鉄を用い、体積として昨年度の1.25倍にすることで、微細内視鏡の先端部を容易に湾曲させることが可能であることを確認した。

また、液晶カラーフィルターを接続した高感度CCDカメラを用いて、励起光を直接照射しながら脳腫瘍細胞のGFAPによる蛍光画像を

モニター上で観察することが可能であった。

今後は、微細内視鏡単独で観察可能なように、照明光量を増加させるための検討が必要である。

研究3年目では、微細内視鏡構造の早期臨床応用を目的として、7～8Frのカテーテルに挿入可能なように挿入部外径を1.5mm程度とした尿管ファイバースコープの開発を行い、臨床研究用の試作機を作製して動物実験により安全性を確認した。

微細内視鏡に関しては、前年まで内視鏡先端部に設けていた磁性体を内視鏡挿入用カテーテルに設けるようにして、内視鏡画像の改良を検討した。その結果、画像伝達用光ファイバー束のファイバー本数を、前年の約2.3倍にするとともに、前年と同程度の視野角を維持しながら、試作レンズ3種類各1枚から成る対物レンズを組み込んだ試作機を作製した。また、机上検討及びブタを用いた動物実験により、尿管や腎盂の内面画像がより明瞭に観察できることを確認した。

今後、ファイバーの素線折れ対策や外周チューブの被覆方法の検討などを行い、磁気誘導可能な微細内視鏡の臨床応用へ向けて更なる改良を進めて行く。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第30回日本レーザー医学会総会

オーガナイズドシンポジウム2

先端的内視鏡技術による光学診断・治療への
取り組み S12-3

微細内視鏡の開発

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得

出願中の特許：1件

出願番号 2009-127912

(国立がんセンターとの共同出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

以上

厚生労働省科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業（ナノメディシン研究）

（総合）分担研究報告書

超早期がんの低侵襲で効果的、正確で安全な診断・治療用微細内視鏡機器装置及び

その医療技術の開発に関する研究

分担研究者 玉川 克紀 株式会社玉川製作所代表取締役

研究要旨

超早期がんの診断・治療を目的として、体内に挿入された微細内視鏡を、X線透視装置による透視下で誘導が可能な超電導磁気誘導装置の開発を行った。臨床応用を前提とした寸法や重量の範囲で、被誘導物及び磁界発生部の性能や構造、X線透視装置への漏洩磁界による影響の軽減策についてそれぞれ研究、開発を行い、それらを集約した磁気誘導装置を試作して動物実験を実施し、有効性や課題を検証した。

A. 研究目的

超早期がんの診断、治療を目的として開発を進めた、微細内視鏡をX線透視装置による透視下で体外から磁気により誘導する超電導磁気誘導装置は、医療装置として想定しうる外寸や重量を前提に、極めて小さな磁性体に対しその効果を安全確実に発揮させる必要があると同時に、X線透視装置が周囲の磁界に大きく影響を受けるために、磁界発生部では高磁界を発生させつつ、近接するX線透視装置への漏洩磁界を極力低減する、あるいは物理的に遮蔽する構造が必須であった。これらの課題を総合的に解決し、臨床応用が可能な、超電導磁気誘導装置を開発することを研究目的とした。

B. 研究方法

磁界発生部の、高磁力化と漏洩磁界の低減の両立を図る構造を開発する。また、漏洩磁界対策としての磁気シールドについて研究開発を行う。また、被誘導物について

磁性体の材質なども含めて検討する。そして試作した装置を用いて動物実験を行い、性能や課題について検証する。さらに、医療機器としての基本的要件である安定性について研究を行う。

（倫理面への配慮）

動物実験を実施するに当たっては、動物愛護の観点から使用数は最小にとどめるなど配慮をする。

C. 研究結果

1. 磁界発生部の開発

磁界発生部の構造について、高磁力化と低漏洩磁界の両立を目的に、初年度はまず超電導電磁石のボアに鉄心を入れて、鉄心に磁束を集中させることにより効率化と低漏洩磁界化を図った。（図1）



図1 鉄心入り超電導電磁石

さらに、次年度はボアに挿入された鉄心の、被誘導物と反対側の磁極面に接合された背面ヨークと、背面ヨークから被誘導物に対向する磁極面に向かって延長するように接合された上側ヨーク及び下側ヨークを新たに付加した構造を開発した。(図2)



図2 ヨーク構造

この構造で問題となったのは、真空断熱容器内に配置されている超電導コイルが発生する磁界に対し、磁性材であるヨークが

非対称に配置されることとなるため、偏った強大な吸引力に対抗しうるコイルの強固な支持機構が必要となる一方で、超電導状態の維持のため外部からの熱の侵入は極力抑えなければならないことであった。この強度と熱の問題について最適化を図って実現した。

そして最終年度において、ボアに鉄心を入れる構造は変わらないものの、それぞれ対向する鉄心の反対側をヨークで連結して磁路を形成することで、発生磁界の増大と漏洩磁界をさらに低減させる構造を開発した。この構造は、強固なヨークにそれぞれ磁界発生部を固定できるので、安全性も高くなるメリットがあった。ヨークの形状は、磁極間の直下にあるX線透視装置のX線発生部を避ける必要があるため、鉄心との連結部から二又に分かれた構造とした。(図3)

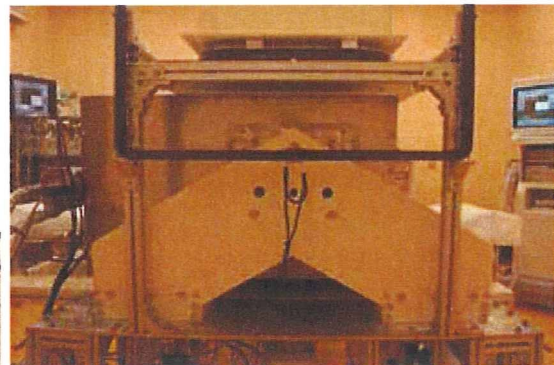


図3 ヨーク構造 (左右連結)

2. 磁気シールドの開発

安全で確実な磁気誘導のために、X線透視装置による透視下での誘導の実現が不可欠である。しかしながらX線透視装置が周囲の磁界に大きく影響されることがわかっており、まずどの程度の磁界で影響を受けるか、閾値について実際にCアームで基礎的な実験を行った。(図4)

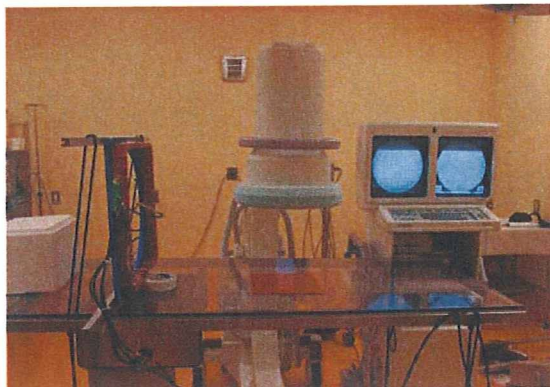


図4 Cアームを用いた実験

この実験から、撮像面に対し垂直な磁界の成分の影響が大きいこと、そして実用的に透視装置を使用するために、撮像面表面で垂直な磁界成分を2 Oe 以下にする必要性を確認した。

次に、漏洩磁界対策としての磁気シールドについて、擬似的にブラウン管モニターを用いて磁界の影響(図5)とシールド、キャンセルコイルの効果について実験した。

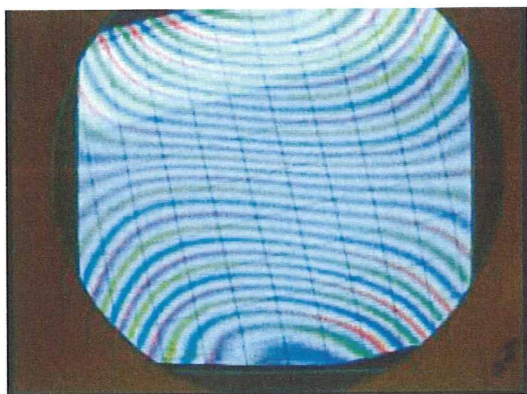


図5 ブラウン管の磁界による影響

この実験の結果から磁気シールドは、鉄板で構成されるシールドを基本として、透視装置の撮像部には2段にしたキャンセルコイルを設置し、それぞれに励磁電源を接続して独立して打ち消しを行えるようにし

た。また、X線発生部にも保護を目的にキャンセルコイルを設置し、漏洩磁界の変化に合わせてリアルタイムで打ち消しを行うこととした。これにより、動物実験では像が拡大されたものの最大磁界発生時においても透視画像が得られた。(図6)

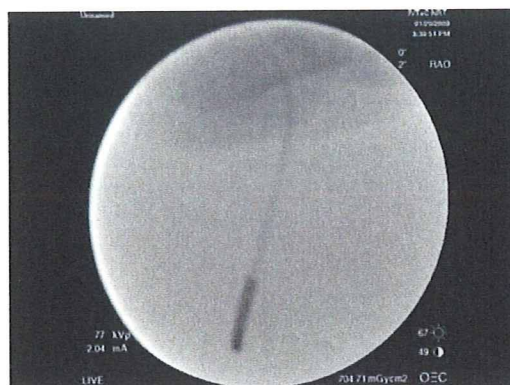


図6 最大磁界発生時(2.2 kOe)における透視画像

最終年度は、磁界発生部の構造の変化により漏洩磁界の方向が変化するため、それに対応するキャンセルコイルを追加した。

(図7)

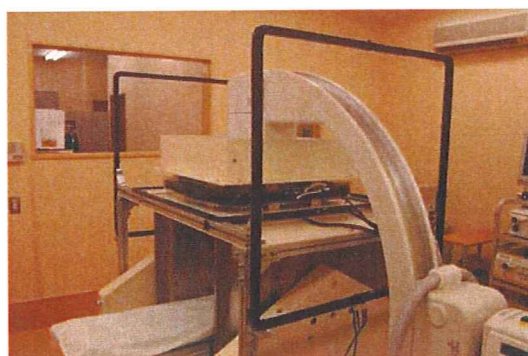


図7 キャンセルコイルの追加

3. 被誘導物の開発

初年度及び次年度は、微細内視鏡の先端に磁性体である磁性ステンレスや純鉄を装着し、微細内視鏡を直接誘導した。しかし

ながら、磁性体の寸法に限りがあり、また、磁性ステンレスや純鉄など軟磁性の細長い形状のものを誘導しようとする場合、その先端の向きによって、吸引される場合と反発する場合があります、磁界発生部の極性が同じでも屈曲の方向が定まらないことがあった。そこで、磁性体の体積の増加と、安定した屈曲の方向性を確保するために、微細内視鏡を間接的に誘導する、永久磁石を使用した磁気誘導ガイドワイヤ及び磁気誘導カテーテルを試作した。(図8、図9)

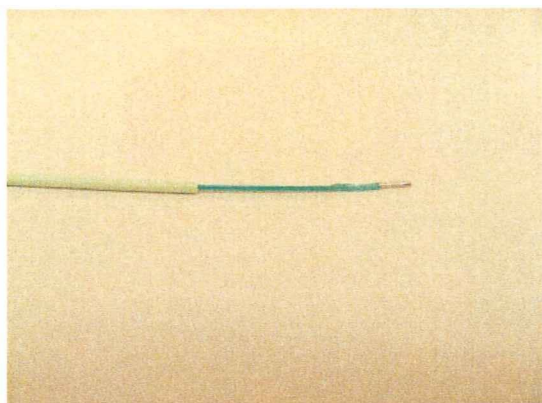


図8 磁気誘導ガイドワイヤ

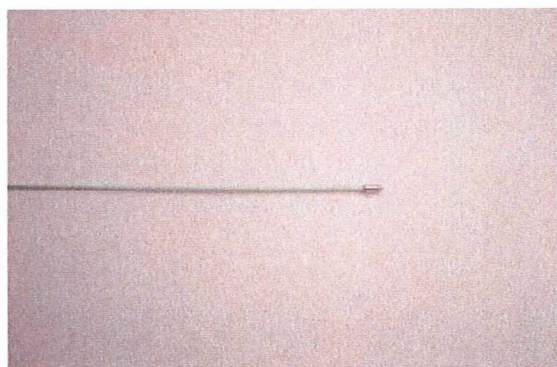


図9 磁気誘導カテーテル

これにより磁性体の体積が、微細内視鏡に装着されていたものに比較して約9倍となり、また、永久磁石を使用することで、屈曲方向が安定し、確実な屈曲が可能となった。

4. 安定性の向上

磁界発生部に超電導磁石を使用しているため、種々の要因によるクエンチの危険は避けられない。そのリスクを軽減し、医療機器の基本的要件としての安定性を確保するために、従来コイルに使用しているニオブチタン線を、臨界温度の高いニオブ3スズ線に変更してコイルを試作し、安定性の向上について研究した。

D. 考察

さまざまな制約や課題のもとに研究を重ねて開発試作された超電導磁気装置によって、微細内視鏡のX線透視下での磁気誘導の可能性が十分示されたと思われる。磁気シールドについてはもう少し改良が必要であるが、X線透視装置の併用が基本的に可能であることを実証できたことの意義は大きい。

E. 結論

微細内視鏡を磁気誘導する超電導磁気誘導装置の開発によって、超早期がんの診断あるいは治療を低侵襲で安全、正確に行う新しい技術の可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
井上啓史, 執印太郎, 他.	蛍光スペクトラム解析に基づく 膀胱癌診断の試み－光線力学技 術の膀胱癌治療への応用－	Jpn J Endourol ESWL	20(1)	50-55	2007
井上啓史, 執印太郎, 他.	膀胱癌の光力学的診断	Jpn J Endourol ESWL	20(1)	112-120	2007
井上啓史, 執印太郎.	光力学的診断を併用した経尿道 膀胱腫瘍切除術	Jpn J Endourol ESWL	21(3)	323-331	2008
Manome Y, Mizuno S, Akiyama N, Fujio ka K, Saito H, Hata ba Y, Kobayashi T, Watanabe M.	Three-dimensional cell culture of glioma and morphological compari son of four different human cell l ines.	Anticancer Researc	30	383-389	2010
Akiyama N, Ohno Y, Fukuda T, Man ome Y, Saito S.	Enhancing activity of N-glycosylat ion for constitutive proteins secret ions in non-polarized cells.	Biochem Biophys Res Commun.	381	612-618	2009
Manome Y, Furuha ta H, Hashimoto A, F unamizu N, Suzuki R, Ishizawa S, Akiya ma N, Kobayashi T, Watanabe M.	Application of Therapeutic Insonat ion to Malignant Glioma Cells and Facilitation by Echo-contrast Mi crobubbles of Levovist.	Anticancer Researc	29	235-242	2009
Kouki Fujioka, Masa ki Hiruoka, Keisuke Sato, Noriyoshi Man abel, Ryosuke Miyas aka, Sanshiro Hanad a, Akiyoshi Hoshino l, Richard D Tilley, Yoshinobu Manome, Kenji Hirakuri, Ken ji Yamamoto.	Luminescent passive-oxidized silic on quantum dots as biological stai ning labels and their cytotoxicity effects at high concentration.	Nanotechnology	19	415102 (7 pp)	2008

特集2：膀胱腫瘍に対する新しい手術戦略

井上啓史 濱口卓也 辛島 尚 西川宏志 鎌田雅行 深田 聡 阪倉直樹 渡邊裕修
 香西哲夫 片岡真一 倉林 睦 大肚祐治 執印太郎

蛍光スペクトラム解析に基づく膀胱癌診断の試み —光線力学技術の膀胱癌治療への応用—

要旨 【目的】膀胱癌に対する5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 膀胱内注入による蛍光スペクトラム解析に基づく定量的な光学的診断の有用性の検討。

【対象と方法】膀胱癌12例を対象とした。5-ALA溶液で膀胱内暴露後、分光器分析機能内蔵紫色半導体レーザー装置を用いて、蛍光スペクトラムより各部位の5-ALA蛍光強度と自家蛍光強度の比 (R/G ratio) を定量し、有用性の検討を行った。

【結果】各部位におけるR/G ratioと病理診断との比較によって算出したcut-off値0.962をもとに全検体を定量的診断したところ、感度95.5%、特異度70.7%と肉眼的蛍光診断と比較して診断精度は改善した。

【結語】蛍光スペクトラム解析に基づく定量的診断が、光学的診断の診断精度および再現性の向上に寄与する可能性が示唆された。

Abstract Purpose : To report our clinical experience of photodynamic diagnosis (PDD) using the quantitative analysis of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) -induced fluorescent spectrum for bladder cancer.

Materials and Methods : In 12 patients with bladder

cancer, 5-ALA solution was instilled intravesically. The levels of the fluorescence were quantified as a ratio (R/G ratio) of fluorescence of 5-ALA-induced PpIX to autofluorescence using the violet laser diode apparatus built-in analysis feature of fluorescent spectrum, and were evaluated for diagnosis.

Results : The cut-off value was calculated to be 0.962 on the basis of the comparison of R/G ratio with pathological diagnosis in each lesion. The diagnostic accuracy of quantitative PDD was improved (sensitivity : 95.5%, specificity : 70.7%) compared to conventional PDD.

Conclusion : The quantitative analysis of fluorescent spectrum may improve the reproducibility and precision in PDD.

Key words : 光学的診断, 5-アミノレブリン酸, 膀胱癌

緒言

表在性膀胱癌は、全膀胱癌の約70%を占め、そのうち約70%が臨床病期Ta、約20%がT1、約10%が上皮内癌 (carcinoma in situ (CIS)) であるといわれる¹⁾。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor (TURBT)) によって膀胱温存が可能で、生命予後も良好である。しかしTURBT後の膀胱内再発は低異型度のTa症例で50-70%、高異型度のT1症例では80%以上で、浸潤性癌への進展も各々5%、50%と高率である^{2,4)}。この表在性膀胱癌における膀胱内再発は微小病変や平坦病変などの手術時に内視鏡的に視認しがたい病変の残存が大きく関与

井上啓史・濱口卓也・辛島 尚・西川宏志・鎌田雅行・執印太郎：高知大学医学部臨床医学泌尿器科学講座 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404
 深田 聡・阪倉直樹・渡邊裕修：独立行政法人国立病院機構高知病院泌尿器科
 香西哲夫・片岡真一：医療法人近森会近森病院泌尿器科
 倉林 睦・大肚祐治：高知大学医学部基礎医学病理学講座

するといわれている。我々はこれらの残存病変を検出するべく、膀胱癌に対して5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid (5-ALA)) の膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断 (photodynamic diagnosis (PDD)) を行い、初期経験を報告している⁵⁾。この報告で、従来の白色光源下診断と比較して、感度は有意に良好だが、特異度が低く、疑陽性が多いという結果であった。そこで今回、この特異度の改善を目的として、蛍光強度を視覚的に評価するこれまでのPDDに対して、蛍光スペクトラムの解析に基づいて蛍光強度を定量的に評価するPDDを膀胱癌12症例において試行し、その有用性を検討した。

PDD, 定量的PDD, さらにこれら光力学技術の治療への応用に関する考察を加えて報告する。

対象および方法

1) 倫理的配慮

光学的診断としては、医療用具や薬剤の輸入・使用、同意、人権の擁護に関しては既報⁵⁾のごとく2004年2月24日高知大学医学部倫理委員会の承認を得て、同年9月27日より実施した。

2) 対象症例

本学附属病院、独立行政法人国立病院機構高知病院および医療法人近森会近森病院において2006年2月 - 同年8月に膀胱腫瘍と診断され、経尿道的膀胱生検または経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の適応である12症例を対象として膀胱癌の定量的光学的診断を施行した。男性11症例、女性1症例で、年齢は中央値76.0 (55-88) 歳であった。初発例は5症例、再発例全7症例は前治療がTURBTのみであった。臨床病期に関しては、Tis 1例、Ta 4例、T1 2例で、N分類およびM分類は全症例N0およびM0であった (Table 1)。

3) 機器

定量的光学的診断で用いる装置はm&m株式会社製の5-ALA/PDD用・分光器内蔵型紫色半導体レーザー装置 (Violet Laser Diode (VLD) -M1) を用いた。VLD光の中心波長は 405 ± 2 nmで、先端出力は140mWである。このVLD光照射および蛍光スペクトル計測兼用2連ファイバー

Table 1 患者背景

症例数		12	
年齢		中央値 76.0 歳 (55-88歳)	
性別	男性	11	
	女性	1	
病歴	初発	5	
	再発	7	
前治療	TURBT	7	
	TURBT+IAC	0	
	TURBT+IVC	0	
	TURBT+SC	0	
臨床病期	T	12	
	is	1	
	a	4	
	1	2	
	2a	0	
	2b	0	
	3a	0	
	3b	0	
	N	0	12
	1	1	0
M	0	12	
	1	0	
生検検体	合計	114検体	
	1症例あたり	中央値 10.0検体 (7-12検体)	

TURBT : 経尿道的膀胱腫瘍切除術
 TURBT+IAC : 同術後に動注化学療法
 TURBT+IVC : 同術後に抗癌化学療法剤またはBacille Calmette-Guérin (BCG) の膀胱内注入療法
 TURBT+SC : 同術後に全身抗癌化学療法

により微弱な蛍光スペクトルを計測し、即時に5-ALAによる蛍光強度 (R : I_{636nm} : 636nm) と自家蛍光強度 (G : I_{505nm} : 505nm) の比 (R/G比) を分光器駆動用ノートパソコンに表示、保存が可能である。これにより生検の際に、観察、蛍光スペクトル計測、組織採取という一連の操作が容易となっている。この診断装置一式は薬事申請準備中である。

またこの定量的診断の補助として用いる光学的診断装置は既報と同様であり²⁾、Karl Storz Endoscopy Japan株式会社製の専用ビデオカメラシステム (Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)、光源 (D-Light AF System) および光学視管 (PDD telescope 30°) を用いた。D-Light AF Systemの光源には300W xenon lampが使用され、励起光は380-440nmの青色光がで、先端出力は50mWである。この光源は従来の白色光 (white light (WL)) モードおよび蛍光を励起する青色光 (blue light (BL)) モードが即時に選択、切換え可能である。これに

よって本診断装置の特徴といえる両モードでの同一病巣の容易な観察が可能となっている。また膀胱生検やTURBTに用いる他の機器は従来のものを用いた。

4) 薬剤

光感受性物質5-ALA (Lyophilized 5-aminolevulinic acid hydrochloride Medac GmbH (Wedal, Germany)) 1.5gを8.4%重炭酸ナトリウムsodium hydrogen carbonate (NaHCO₃) 50mlで溶解し、pH調節 (中央値pH 8.0 (pH 7.8-8.0))、ろ過 (0.22 μm filter) の後、原則として術前120-150分前に膀胱内注入し術直前にこれを排出した。

5) 方法

硬膜外麻酔または全身麻酔下で、碎石位にて内視鏡を挿入し、白色光および青色光の両光源モードにより観察した。生検は従来の系統的生検に準じて、膀胱の各7領域 (膀胱頸部、三角部、後壁、両側壁、頂部、前壁) および前立腺部尿道から、主に赤色蛍光を発光励起した膀胱粘膜もしくは白色光源下に異常所見がある膀胱粘膜を組織採取した。またこの領域に腫瘍がある場合には腫瘍組織を採取した。この検体採取の直前に、生検部位における蛍光スペクトルを計測した。

また組織採取の際、励起光の照射に伴い蛍光強度が減衰する現象 (photobleaching現象) を避けるため、初回観察時の蛍光強度が軽度の場合には一期的に蛍光スペクトル計測および生検を行い、以後は蛍光強度が軽度な順序で二期的に行った。生検後、白色光源下および青色光源下で腫瘍を切除した。組織検体はいずれも病理診断を行った。

6) 評価項目

定量的光力学診断の有用性は、5-ALA/PDD用・分光器内蔵型紫色半導体レーザー装置 (Violet Laser Diode (VLD) -M1) の分光器駆動用ノートパソコンに表示される5-ALAによる蛍光強度 (R: I_{636nm}: 636nm) と自家蛍光強度 (G: I_{505nm}: 505nm) の比 (R/G比) と経尿道的膀胱生検で得られた検体の病理診断との対応にて評価し、診断精度として感度、特異度を求めた。次にROC曲線 (receiver operative characteristic (ROC) curve) を描き曲線下面積 (area under the curve (AUC)) を求め、定量的光力学診断の診断能力を評価した。さらに肉眼分類別、病歴

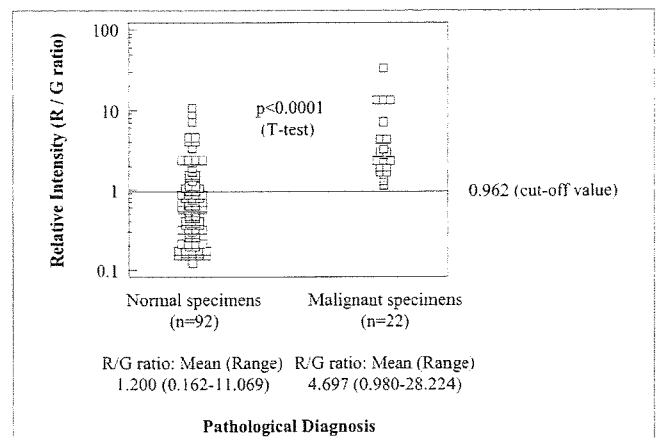


Fig. 1 全12症例全114検体におけるR/G比のcut-off値5-ALA/PDD用・分光器分析機能内蔵紫色半導体レーザー装置 (Violet Laser Diode (VLD) -M1) (m&m株式会社) を用いて、各部位の蛍光スペクトラムより5-ALAによる蛍光強度 (R: I_{636nm}: 636nm) と自家蛍光強度 (G: I_{505nm}: 505nm) の比 (R/G ratio) を定量し、肉眼的蛍光強度診断との比較検討を行った。R/G比の平均値は、病理学的に正常と診断した92検体においては1.200で、病理学的に悪性と診断した22検体においては4.697であった。各部位におけるR/G ratioを病理学的診断による良性悪性に大別しcut-off値0.962を算出した。

別における比較検討も行った。

結果

1) 全病変における蛍光強度と自家蛍光強度との比 (R/G比) (Fig. 1)

評価可能な12症例より得られた全114検体 (1症例あたり中央値10.0 (7-12) 検体) の内、上皮内癌 (carcinoma in situ (CIS)) 1検体 (0.8%) および中等度以上の異形成³⁾ 1検体 (0.8%) を含む22検体 (検体陽性率19.3%) が悪性と病理学的に診断された。また全114検体の内、検体採取時に青色光源下 (BLE) 所見により赤色蛍光励起を認めた検体は50検体 (43.9%) であった。全病変における蛍光強度と自家蛍光強度との比 (R/G比) は、平均値 (範囲) が1.870 (0.162-28.224) で、良性92検体では1.200 (0.162-11.069)、悪性22検体では4.697 (0.980-28.224) であった。病理診断における良性および悪性に関するcut-off値は0.962であった ($p < 0.0001$ (T-test))。

2) 診断精度および診断能力 (Fig. 2, Table 2)

前述のcut-off値0.962を基準とした診断精度は、全病変に

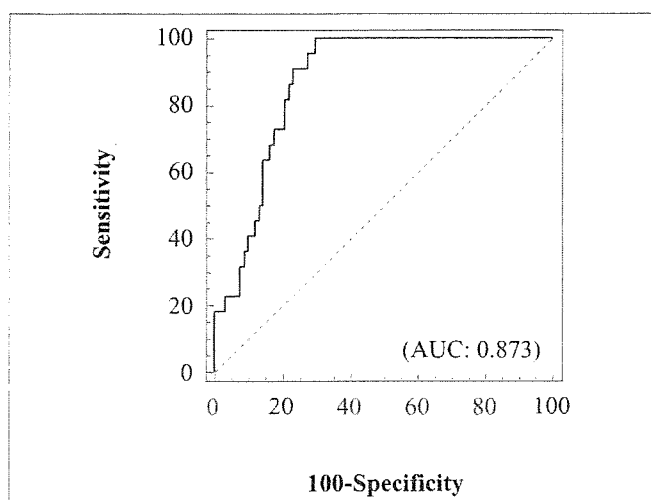


Fig. 2 全12症例全114検体におけるROC曲線およびAUC定量的光力学診断の診断能力を、ROC曲線よりAUCを算出し、評価した。AUCは0.873であった。

Table 2 診断精度

定量的光力学診断	感度 (%)	特異度 (%)
全病変における診断結果 (114検体)	95.5	70.7
肉眼分類別診断結果		
隆起病変 (22検体)	93.3	28.6
非隆起病変 (92検体)	100.0	74.1
乳頭状病変 (15検体)	12.5	71.4
非乳頭状病変 (99検体)	100.0	74.1
病歴別診断結果		
初発症例の病変 (52検体)	92.3	74.4
再発症例の病変 (62検体)	100.0	67.9

cut-off value : 0.962

において感度95.5%、特異度70.7%で、AUCは0.873あった。

肉眼分類に基づいて、隆起病変部検体 (22検体) と非隆起病変部検体 (92検体) で比較した場合、定量的光力学診断の感度は隆起病変93.3%、非隆起病変100.0%で、特異度は各々 28.6%、74.1%であった。また乳頭状病変部検体 (15検体) と非乳頭状部検体 (99検体) で比較した場合、感度は乳頭状病変12.5%、非乳頭状病変100.0%で、特異度は各々 71.4%、74.1%であった。

病歴に基づいて、初発症例 (5症例、52検体)、再発症例 (7症例、62検体) で比較した場合、定量的光力学診断の感度は初発症例92.3%、再発症例100.0%で、特異度74.4%、67.9%であった。

考 察

近年、ヘムの前駆物質で内因性のポルフィリン物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が光学的診断 (photodynamic diagnosis (PDD)) における光感受性物質として報告され、さらに光源装置を中心としたPDDシステムの開発によって、光学的診断が盛んに行われるようになった。

泌尿器科領域においては1994年Kriegmair Mら⁶⁾により、膀胱癌68症例 (299生検検体) において、感度100.0%、特異度68.5%であったと初めて報告され、その後欧米を中心に大規模臨床試験が行われ、数多くの報告がみられるようになった。Zaak Dら⁷⁾による膀胱癌713症例1414回 (3834生検検体) という現時点で最多症例でのPDDの検討でも、感度は97.0%と有意に高かったが、特異度は65.0%と報告しており、PDDの精度は概ね感度90%以上、特異度70-90%と、比較的疑陽性率が高い⁸⁾。我々が報告した膀胱癌18症例におけるPDDの初期経験⁵⁾でも、感度は89.5%、特異度は58.5%で、従来の白色光源下診断 (感度51.3%、特異度88.7%) と比較して、感度は有意に良好だが、やはり特異度が低かった。

そこで今回、この特異度の改善を目的として、蛍光強度を視覚的に評価するこれまでの視覚的PDDに対して、蛍光スペクトラムを解析して5-ALAによる蛍光強度 (R: I_{636nm} : 636nm) と自家蛍光強度 (G: I_{505nm} : 505nm) の比 (R/G比) に基づいて評価する定量的PDDを試行した。本検討において定量的PDDの診断精度は、感度95.5%、特異度70.7%で、既報⁵⁾の結果である従来の白色光源下診断の感度51.3%、特異度88.7%はもとより、視覚的PDDの感度89.5%、特異度58.5%を著明に向上した。診断能力の指標としたAUCに関しても、白色光源下診断0.713、視覚的PDD0.846と比較して、定量的PDDは0.873と高く、その診断能力の高さが示された。また既報⁵⁾で示した結果のうち、非隆起病変における特異度 (57.5%) および病歴に基づいた初発症例における特異度 (54.1%) は特に重大な問題点であった。しかし、今回PDDを定量評価することで、これらは各々 74.1%、74.4%と白色光源下診断の結果 (87.2%、91.9%) には及ばないものの大幅に改善することができた。これまでの膀胱癌に対する定量的光学的診断としては唯一、Zaak Dら⁹⁾が膀胱癌25症例 (53生検検体)

を対象として検討を行っている。彼らは蛍光強度の計測システムを考案し、赤色蛍光強度を青色励起光強度で補正した値をもって診断し、その結果、感度には影響を与えることなく疑陽性率を30%にまで減少しえたと報告している。また他科領域でも、本検討と同様の5-ALA/PDD用・分光器内蔵型紫色半導体レーザー装置を用いて、脊髓腫瘍の切除術の際、術中蛍光スペクトラムの計測が行われ、残存腫瘍の確認における有用性が報告されている¹⁰⁾。

このように、5-ALAを用いた光学的診断は単なる診断に留まらず、局在診断、腫瘍範囲の同定、さらには外科的切除の補助としての役割をも担う。実際、従来の白色光源診断下での経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) では術後4-6週目に32-54%の症例に残存腫瘍を認めると報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。これに対して光学的診断法を用いたTURBT (PDD補助下TURBT) では、腫瘍残存率は4.5-32.7%とその有用性が示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。さらに、Filbeck Tら¹⁸⁾は、膀胱癌191症例においてPDD補助下TURBTを行い、白色光源診断下TURBTとの比較検討を行っている。その結果、無再発生存率は蛍光90.9% (12ヶ月, 24ヶ月), 85.0% (48ヶ月) で、白色光78.6% (12ヶ月), 69.9% (24ヶ月), 60.7% (48ヶ月) と有意差を認め ($p < 0.001$)、さらに多変量解析にてPDD補助下TURBTはこれ自身が独立した予後改善因子であり、Hazard ratioは0.29 (95%CI 0.15-0.56) であると報告している。つまりPDD補助下TURBTは、膀胱内再発を制御しうる可能性があると考えられた。

また1996年、Kriegmair Mら¹⁹⁾を初めとして、近年、標的膀胱癌組織に選択的に集積する光感受性物質に特異的な波長 (5-ALAに対しては、主に514nmまたは635nm) の励起光を標的組織に照射することで、抗腫瘍効果をえる真の光学的治療 (photodynamic therapy (PDT)) も施行されている。この抗腫瘍効果は、励起光により組織内の酸素が変化した一重項酸素 (1O_2)、スーパーオキシド ($\cdot O_2^-$)、ヒドロキシラジカル ($\cdot OH$)、過酸化水素 (H_2O_2) などの活性酸素が腫瘍細胞や腫瘍血管内皮細胞に直接障害を惹き起こし、さらにこれらに起因する炎症細胞浸潤を介する腫瘍免疫によるものであるとされ、全身性かつ長期効果が見込まれている。実際、これまでの報告における有効性も治療初期 (3-4ヶ月) で60-100%、後期 (1.5-3年) で29-54%と比較的高く、副作用もPDD同様で膀胱刺激症状が主であ

り、光線過敏症を主とする光毒性反応は認めていない^{20,21)}。

今後、PDD補助下TURBTおよびPDTが表在性膀胱癌に対する標準的治療の一選択肢となりうるものと考えられた。

結 語

表在性膀胱癌の診断法として、5-ALAを用いた光学的診断の安全性や有用性が広く認められてきている。しかし、診断における特異度の改善が急務とされ、蛍光スペクトラムに基づく定量的診断はその有望な対策の一つと考えられた。今後さらに症例を重ねるとともに、長期観察の上、膀胱内再発率についても検討する予定である。

文 献

- 1) Ro JY, Staerckel GA, Ayala AG (1992) Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 19 : 435-453
- 2) Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ (1976) Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 116 : 575-580
- 3) Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H (1982) Prognostic parameters in superficial bladder cancer : an analysis of 315 cases. *J Urol* 127 : 250-252
- 4) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. (1983) Superficial bladder cancer : progression and recurrence. *J Urol* 130 : 1083-1086
- 5) 井上啓史, 辛島 尚, 鎌田雅行, 他 (2006) 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断. *日本泌尿器科学会雑誌* 97 : 719-729
- 6) Kriegmair M, Baumgartner R, Knuechel R, et al. (1994) Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology*. 44 : 836-841
- 7) Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, et al. (2002) Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95 : 1234-1238
- 8) D'Hallewin MA, Bezdetnaya L, Guillemin F. (2002)

- Fluorescence detection of bladder cancer : a review.
Eur Urol 42 : 417-425
- 9) Zaak D, Frimberger D, Stepp H, et al. (2001) Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection. J Urol 166 : 1665-1668
- 10) 荒井隆雄, 谷 諭, 磯島 晃, 他 (2006) Intraoperative photodynamic diagnosis for spinal ependymoma using 5-aminolevulinic acid : technical Note. No Shinkei Geka 34 : 811-817
- 11) Klän R, Loy V, Huland H (1991) Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 146 : 316
- 12) Köhrmann KU, Woeste M, Kappes J, et al. (1994) Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. Akt Urol 25 : 208
- 13) Schwaibold HE, Treiber U, Kuebler H, et al. (2000) Second transurethral resection detects histopathological changes worsening the prognosis in 25% of patients with T1 bladder cancer. J Urol suppl 163 : 153, abstract 680
- 14) Vögeli TA, Grimm MO, Ackermann R (1998) Prospective study for quality control of TUR of bladder tumors by routine 2nd TUR (ReTUR) . J Urol suppl 159 : 143, abstract 543
- 15) Riedl CR, Daniltchenko D, Koenig F, et al. (2001) Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. J Urol 165 : 1121-1123
- 16) Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, et al. (2002) Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. J Urol 168 : 475-478
- 17) Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, et al. (2002) Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. J Urol 168 : 67-71
- 18) Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, et al. (2003) Reducing the risk of superficial bladder cancer recurrence with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis. Results of a 5-year study. Urologe A 42 : 1366-1373
- 19) Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, et al. (1996) Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. Br J Urol 77 : 667-671
- 20) Jichlinski P, Leisinger HJ (2001) Photodynamic therapy in superficial bladder cancer : past, present and future. Urol Res 29 : 396-405
- 21) Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, et al. (2006) Photodynamic therapy for urological malignancies : past to current approaches. J Urol. 17 : 1201-1207

原著論文

井上啓史 濱口卓也 辛島 尚 西川宏志
香西哲夫 片岡真一 倉林 睦 大舘祐治

鎌田雅行 深田 聡 阪倉直樹 渡邊裕修
執印太郎

膀胱癌の光力学的診断

要旨 【目的】膀胱癌に対する5-アミノレブリン酸(5-ALA)膀胱内注入による光力学的診断の有用性の検討。

【対象と方法】膀胱癌38例を対象とした。5-ALA溶液で膀胱内暴露後、白色および蛍光光源を用いて観察し、経尿道的膀胱生検を行った。本診断の精度は蛍光励起の強度とその部位の病理診断との対応およびROC曲線下面積(AUC)で評価し、従来の白色光源下診断と比較検討した。

【結果】全301生検検体において本診断の感度90.3%、特異度62.1%であった。全症例($p<0.008$)、再発症例($p=0.004$)、非隆起病変($p=0.001$)、非乳頭状病変($p=0.001$)において、本診断のAUCが従来の白色光源下診断のAUCを有意に上回った。副作用は軽度の膀胱刺激症状を認めた。

【結語】本診断は安全で、CISや異形成などの平坦病変の検出や再発症例の検査法として有用であると考えた。

Abstract Purpose : To report our clinical experience of photodynamic diagnosis (PDD) with intravesically

applied 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for bladder cancer.

Materials and Methods : In 38 patients with bladder cancer, prior to transurethral biopsy, 5-ALA solution was instilled intravesically. The levels in images of the fluorescence were compared with the pathological results. The area under the receiver operative characteristic curve (AUC) in PDD was also compared with that in white light endoscopy

Results : In the 301 specimens, the sensitivity and specificity of PDD were 90.3% and 62.1%, respectively. The AUC in PDD was more than that in white light endoscopy in not only all cases but also in recurrent cases and non-polypoid, non-papillary lesion. Procedures were well tolerated only with mild bladder irritability.

Conclusion : PDD with intravesically applied 5-ALA is safe, and effective in detecting especially non-polypoid and non-papillary lesion of bladder cancer, such as CIS and dysplasia.

Key words : 光力学的診断, 5-アミノレブリン酸, 膀胱癌

井上啓史・濱口卓也・辛島 尚・西川宏志・鎌田雅行・執印太郎：
高知大学医学部臨床医学泌尿器科学講座
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404
深田 聡・阪倉直樹・渡邊裕修：独立行政法人国立病院機構高知病
院泌尿器科
香西哲夫・片岡真一：医療法人近森会近森病院泌尿器科
倉林 睦・大舘祐治：高知大学医学部基礎医学病理学講座
論文受領日：2006年10月2日；論文採用日：2007年1月5日

緒言

表在性膀胱癌において、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)により膀胱温存が可能で、生命予後は極めて良好だが、術後の膀胱内再発は高率¹⁾、これには微小病変や平坦病変などの手術時に内視鏡的に視認しがたい病変の残存が起因している。我々はこれら残存病変を検出すべく、

膀胱癌18症例に対して5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断を行い、初期経験を報告した²⁾。今回この光力学的診断を膀胱癌38症例に施行し、有用性および副作用について、従来の白色光源下診断との比較検討を行った。

対象および方法

1) 倫理的配慮

本検討は、医療用具や薬剤の輸入・使用、同意、人権の擁護に関しては既報²⁾のごとく2004年2月24日高知大学医学部倫理委員会の承認を得て、同年9月27日より実施した。

2) 対象症例

本学附属病院、独立行政法人国立病院機構高知病院および医療法人近森会近森病院において2004年9月-2006年3月に膀胱腫瘍と診断され、経尿道的膀胱生検または経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の適応である38症例を対象として膀胱癌の光力学的診断を施行した。男性29症例、女性9症例で、年齢は中央値71 (44-85) 歳であった。初発例は24例で、再発例14例の内7例は前治療がTURBTのみで、術後補助療法としては、動注化学療法1例、膀胱内注入療法4例、全身化学療法を行った症例2例であった。臨床病期に関しては、Tis 10例、Ta 11例、T1 15例、T2bおよびT3bが各1例で、N分類およびM分類は全症例N0およびM0であった (Table 1)。

3) 機器

光力学的診断装置は既報と同様であり²⁾、Karl Storz Endoscopy Japan株式会社製の専用ビデオカメラシステム (Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)、光源 (D-Light AF System) および光学視管 (PDD telescope 30°) を用いた。D-Light AF Systemの光源には300W xenon lampが使用され、励起光は380-440nmの青色光で、先端出力は50mWである。この光源は従来の白色光 (white light (WL)) モードおよび蛍光を励起する青色光 (blue light (BL)) モードが即時に選択、切換え可能であり、両モードでの同一病巣の観察が容易である。また膀胱生検やTURBTに用いる他の機器は従来のものを用いた。

4) 薬剤

光感受性物質5-ALA (Lyophilized 5-aminolevulinic acid hydrochloride Medac GmbH (Wedal, Germany)) 1.5g を8.4%重炭酸ナトリウム sodium hydrogen carbonate (NaHCO₃) 50mlで溶解し、pH調節 (中央値pH 8.0 (pH 7.8-8.0))、ろ過 (0.22 μm filter) の後、原則として術前120-150分前に膀胱内注入し術直前にこれを排出した。

5) 方法

硬膜外麻酔または全身麻酔下で、碎石位にて内視鏡を挿入し、白色光および青色光の両光源モードにより観察した。生検は従来の系統的生検に準じて、膀胱の各7領域 (膀胱頸部、三角部、後壁、両側壁、頂部、前壁) および前立腺部尿道から、主に赤色蛍光を発光した膀胱粘膜または白色光源下に異常所見がある膀胱粘膜を、またこの領域に腫瘍がある場合には腫瘍組織を採取した。この検体採取の際、青色光源下蛍光膀胱鏡 (blue light endoscopy

Table 1 患者背景

症例数	38	
年齢	中央値 71歳 (44-85歳)	
性別	男性	29
	女性	9
病歴	初発	24
	再発	14
前治療	TURBT	7
	TURBT+IAC	1
	TURBT+IVC	4
	TURBT+SC	2
臨床病期	T is	10
	a	11
	1	15
	2a	0
	2b	1
	3a	0
	3b	1
	N	0
	1	0
	M	0
	1	0
生検検体 1症例あたり	合計 中央値 8.0検体	301検体 (7-12検体)
TURBT	: 経尿道的膀胱腫瘍切除術	
TURBT+IAC	: 同術後に動注化学療法	
TURBT+IVC	: 同術後に抗癌化学療法剤またはBacille Calmette-Guérin (BCG) の膀胱内注入療法	
TURBT+SC	: 同術後に全身抗癌化学療法	