

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592081

研究課題名(和文)狭帯域光観察を用いた肺癌胸膜浸潤・胸膜中皮腫病変の術中診断と浸潤メカニズムの解明

研究課題名(英文)The evaluation of pleural invasion of lung cancer and pleural mesothelioma using narrow band imaging.

研究代表者

佐藤 幸夫(Sato, Yukio)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：10312844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌手術において、正常部位と病変部の胸膜の微小血管所見を狭帯域光観察し、組織像と対比し、胸膜浸潤部の特徴的微小血管所見を評価し、病理組織所見と対比した。正常胸膜では規則正しい微小血管の網の目構造が観察されるのに対し、肺癌胸膜浸潤例では、正常構造が消失し、不規則な点状血管が観察されることを確認した。症例を蓄積し、NBI所見による胸膜浸潤の正診率を評価し、不規則な点状血管は腫瘍の浸潤に伴う新生血管であると考察している。また、組織にて胸膜浸潤部に発達する点状の微小血管の構造を詳細に検討し、肺癌胸膜浸潤と共に微小血管が発達するメカニズムを探っている。

研究成果の概要(英文)：The findings of pleural microvessels were evaluated in lung cancer and pleural mesothelioma patients using narrow band imaging (NBI). NBI enables precise imaging of microvessels and the findings were compared with histological findings. It was revealed that the appearance of irregular microvessels of the pleura on the surface of tumor was related to tumor invasion to pleura. These findings are considered to be helpful to elucidate the mechanism to tumor invasion with angiogenesis.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：肺癌 血管新生 浸潤 胸膜 微小血管

1. 研究開始当初の背景

肺癌は、非浸潤癌として発症し、周囲の胸膜や脈管を取り込み浸潤癌へと進行していく。胸膜浸潤は、浸潤性の指標として、脈管侵襲・リンパ節転移と共に予後を規定する重要な独立した因子であり、5cm 以下の非小細胞肺癌の5年生存率は、胸膜浸潤がない症例では7割近いのに対し、胸膜浸潤がある例では5割以下と報告されている(1)。故に従来p1(径3cm以下)T1であったが、新TNM分類ではT2に変更された。更に癌が胸膜表面に露出すると胸膜播種を来し、基本的に外科治療の適応ではなくなり、化学療法が治療の主体となる。

すなわち胸膜浸潤及び胸膜播種の有無の診断が適切な治療を選択するにあたり重要となり、術中の胸膜陥入・肥厚・腫瘍の明らかな露出等の所見により判断されるが、その判断基準は不明確で、基本的に執刀する外科医の肉眼による主観的判断に委ねられているのが現状である。胸膜播種の診断も外科医の肉眼所見に因っており、胸膜上によくみられる良性の硝子化結節との鑑別も外科医の主観的判断に因り。微細な胸膜播種を見逃す危険性がある。

内視鏡機器は進歩し、その画像はハイビジョンとなり、近接して非常に精細な所見を得ることが可能になった。更に、気管支鏡検査及び消化管内視鏡検査では通常光のみならず、NBI観察により、早期の気管支扁平上皮癌・食道癌・喉頭癌・大腸癌等の検出及びその拡がりの診断に用いられ始めている。NBIは専用の光学フィルタにより、ヘモグロビンの光学特性に適した狭帯域光(415nmと540nm)を発生させ表層及び表層下の血管の描写能力を高め、表層の微小血管を明瞭に描出するものである。NBIにより、気管支では粘膜の微小血管が明瞭に観察でき、正常では規則正しい微小血管の網の目構造が観察されるのに対し、早期扁平

上皮癌では、正常構造が消失し、不規則な点状血管が観察され、通常光では指摘が困難な病変も診断でき、その拡がりも明瞭となり、より早期での治療及び適切な治療法の選択に役立っている(3)。消化管でも上皮の微小血管が明瞭に観察でき、正常では規則正しい微小血管のループの配列が観察されるが、微小血管ループが拡張・蛇行・口径不動等の所見を呈し、通常光では検出できない微小な早期癌が発見でき治療成績の向上している(4)。NBI観察を胸腔鏡手術時の胸膜観察に応用し、肺癌胸膜浸潤及び胸膜中皮腫の診断に応用することが期待される。

Ref.(1) Shimizu K, J Thorac Cardiovasc Surg 127, 1574-8, 2004

(2) David W, Chest 125 1103-1117, 2004

(3) Shibuya K, Thorax, 58, 989-995, 2003

(4) ASGE Technology Committee, Gastrointestinal Endoscopy, 67, 581-589, 2008

2. 研究の目的

・肺癌症例の手術において、正常部位と病変部の胸膜の微小血管所見をNBI観察し、組織像と対比し、胸膜浸潤部の特徴的微小血管所見を評価し、病理組織所見と対比する。我々は予備実験において、正常胸膜では規則正しい微小血管の網の目構造が観察されるのに対し、肺癌胸膜浸潤例では、正常構造が消失し、不規則な点状血管が観察されることを確認している。症例を蓄積し、NBI所見による胸膜浸潤の正診率を評価する。

・現在用いている胸腔鏡は最大20倍の観察が可能だが、更に100倍の拡大観察ができるNBI機能付き胸腔鏡を用い、胸膜表面の顕微鏡的観察をし、詳細な微小血管の変化を追求し、術中の胸膜浸潤の正診率を向上する。

・組織にて胸膜浸潤部に発達する点状の微小血管の構造を詳細に検討し、肺癌胸膜浸潤と共に微小血管が発達するメカニズムを探る。我々は胸膜浸潤部に発達する微小血管は腫瘍の新生血管であると推測しており、血管内皮細胞増殖因子 VEGF(vascular endothelial growth factor)、線維芽細胞増殖因子 FGF(Fibroblast growth factor)、トランスフォーミング増殖因子 (Transforming growth factor, TGF) を染色し、胸膜浸潤に伴う血管新生のメカニズムを解析する。

3. 研究の方法

NBI は専用光学フィルタにより、ヘモグロビンの光学特性に適した狭帯域光を発生させ微小血管の描写能力を高める。表層の毛細血管 (10 μm 程度) に青の狭帯域光 (390-445nm) 深部の太い血管に緑の狭帯域光 (530-550nm) を用いる。その原理を図 1 に示す。

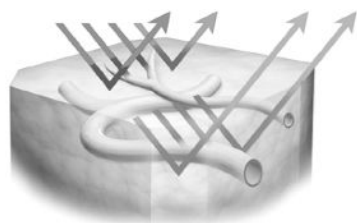


図 1. NBI の原理

ヘモグロビンの光学特性に適した狭帯域光を発生させ微小血管の描写能力を高める。

現在用いている NBI 機能を持つ胸腔鏡 (胸腔ビデオスコープ HD ENDOEYE®オリンパス (株)) は近接時の最大拡大が 20 倍である。条件の良い状態で 50~60 μm の血管まで観察ができるが、毛細血管は観察できない。

図 2 に胸膜浸潤を認めた腺癌症例の通常光 (2a) NBI (2b) 所見を示す。通常光では白色の胸膜肥厚を認めるのみだが(a)、NBI では、正常の胸膜の緑色の血管が消失し、褐色の点状血管が明瞭に観察されるがその微小な構造までは観察できない。

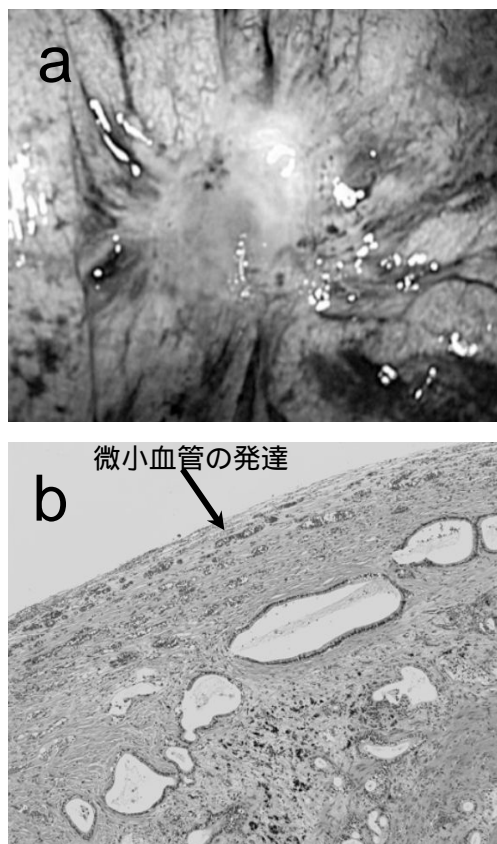


図 2. 腺癌胸膜浸潤部の通常光(a)及び NBI(b)所見 (a) NBI で正常の胸膜の緑色の血管が消失し、褐色の点状血管が明瞭に観察される。(b) 病理にて胸膜弾性板の外側に微小血管の発達が認められる。

肺癌胸膜浸潤および胸膜中皮腫の初期の所見をとらえる為にも、毛細血管レベルの微小血管の観察が必要であり、更に拡大観察が可能な、NBI 機能付き拡大胸腔鏡が有用である。

オリンパス (株) に作製依頼した NBI 観察併用の拡大観察胸腔鏡を用いる。臨床使用に問題ない様、薬事も取得済みであり、研究期間中貸与される (胸腔・腹腔ビデオスコープ LTF TYPE Y0006 認証番号 第 220ABBZX00354000 号)。

NBI 機能付き拡大胸腔鏡を用い、肺癌症例の手術で、肺癌の胸膜浸潤が疑われる臓側胸膜微小血管所見を、胸膜中皮腫症例で壁側胸膜の微小血管所見を観察し、DVD レコーダーに記録し、胸膜肥厚、胸膜陥入、正常胸膜血管の存在または消失・途絶・拡張・蛇行、そして褐色点状血管の有無について

詳細に所見をとる。点状血管は20倍で点状に観察される部位の内部の詳細な構造、そして他の血管との交通等についても所見を検討した。

4. 研究成果

NBIにて、正常肺では胸膜の微小血管が青緑色に胸膜と並行に走行し規則正しい網の目を構成しているのが明瞭に観察された。腫瘍に近接した胸膜では微小血管が拡大・蛇行・増生していた。更に、胸膜浸潤のある部位では、胸膜が肥厚し正常の青緑色の微小血管が消失、褐色の点状血管が観察され、拡大胸腔鏡では内部から立ち上がってくる不整な微小血管の集簇として観察された。病理で胸膜外弾性板を越え不規則な微小血管の発達が認められ、これが腫瘍の新生血管であり、NBIにて褐色の点状血管として観察されていた。

当院にて手術施行した非小細胞癌症例のうち、胸膜に陥入・肥厚等の変化のある、または腫瘍が胸膜に接して存在する91例に対し、胸腔鏡下NBI観察を施行し、術中に胸膜浸潤の有無を判断し、病理所見とprospectiveに比較した。病理で胸膜浸潤を認めたのは34例で、このうちNBIで診断できたのは29例(敏感度85.3%)、病理で胸膜浸潤の無かったのは57例で、このうちNBIで診断できたのは53例(特異度93.0%)であった。

これらの結果を含めて、日本呼吸器外科学会、日本肺癌学会、日本胸部外科学会、日本レーザー医学会等で発表した。

我々は胸膜浸潤部に発達する微小血管は腫瘍の新生血管であると推測しており、血管内皮細胞増殖因子 VEGF(vascular endothelial growth factor)、線維芽細胞増殖因子 FGF(Fibroblast growth factor)、トランスフォーミング増殖因子(Transforming growth factor, TGF)染色を進めており、胸膜浸潤に伴う血管新生の

メカニズムを解析中である。肺癌のなかにも、浸潤性が高く胸膜浸潤・胸膜播種を早い段階で起こすものと、増大しても浸潤性が高くなく胸膜浸潤・胸膜播種を起こしにくいものがある。その差は腫瘍の血管新生を伴う浸潤性の強弱であると考えられ、予後と関連するとされている。血管新生と浸潤性の強い腫瘍には血管新生阻害薬の効果が期待できると考えている。

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)

1) Focusing on delayed clearance for identifying small-sized metastatic lung tumors using synchrotron radiation angiography with a highly sensitive receiver.

Ito Hiromichi, Matsusita Shonosuke, Hyodo Kazuyuki, Tsurushima Hideo, Sato Yukio, Sakaibara Yuzuru. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 62: 553-559, 2014

2) Cardiopulmonary bypass induces recruitment of bone marrow-derived leukocytes to the lungs in monkeys. Goto Y, et al. Goto Y, Hiramatsu Y, Ageyama N, Sato S, Kanemoto S, Sato Y, Sakakibara Y. Ann Thorac Surg. 97(2):617-622

3) Significant correlation between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and alveolar repair in elastase-induced rat pulmonary emphysema. Ito H, Matsushita S, Ishikawa S, Goto Y, Sakai M, Onizuka M, Sato Y, Sakakibara Y. Surgery Today. 43(3):293-9, 2013

[学会発表](計 3 件)

1) 右上葉 SST に術前導入化学放射線治療後、TMA+胸腔鏡アプローチにて右鎖骨下動脈合併切除を施行した一例

佐藤 幸夫、柳原 隆宏、中岡 浩二郎、佐伯 祐典、山岡 賢俊、山本 純、菊池 慎二、後藤 行延、酒井 光昭 第55回日本肺癌学会

学術集会

2) 3DCT を用いて考える右中葉肺癌に対する連続性を保った胸腔鏡下リンパ節郭清
佐藤幸夫、佐伯祐典、北沢伸祐、小林敬祐、山本純、井口けさ人、菊池慎二、鈴木久史、後藤行延、酒井光昭第 54 回日本肺癌学会総会

3) Expression of a splicing variant of the CADM1 specific to small cell lung cancer
Shinji Kikuchi, Miwako Iwai, Mika Sakurai-Yageta, Yumi Tsuboi, Takeshi Ito, Tomoko Maruyama, Hitoshi Tsuda, Yae Kanai, Yukinobu Goto, Mitsuaki Sakai, Masataka Onizuka, Yukio Sato, Yoshinori Murakami
15th World conference on lung cancer

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/respiratory/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 幸夫 (SATO, Yukio)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：10312844

(2)研究分担者

野口 雅之 (NOGUCHI, Masayuki)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：00198582

後藤 行延 (GOTO, Yukinobu)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：20451700

酒井 光昭 (SAKAI, Mitsuaki)
筑波大学・医学医療系・研究員
研究者番号：60375508

(3)連携研究者

()

研究者番号：