

超音波内視鏡による胃癌深達度診断に関する研究

三 谷 正 信 平 田 健 一 郎

札幌医科大学機器診断部 (主任 福田守道 教授)

Studies on Staging of Gastric Cancer by Endoscopic Ultrasonography

Masanobu MITANI and Kennichiro HIRATA

Division of Ultrasound and Medical Electronics, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. M. FUKUDA)

ABSTRACT Endoscopic ultrasound, the combined modality of ultrasound examination with a high-frequency transducer under endoscopic guidance, is currently used for imaging diagnosis of the upper and lower gastrointestinal tracts, pancreato-biliary tract diseases. The method is reported as a useful adjunct to current gastrointestinal investigation in examining the depth of penetration of gastric cancer, based upon imaging of the gastric wall by sonographic assessment of changes induced by cancer invasion, however, difficulties have been reported in the assessment of invasion with the concomitant presence of ulcerative changes.

It was the purpose of this study to elucidate the basic requirements necessary to obtain maximal image resolution for the improvement of diagnostic accuracy and to compare the diagnostic capability of the various approaches to endoscopic ultrasound in terms of the frequency of the transducers used.

Two types of sonoendoscope were used; the Olympus GFUM2/EUM2 equipped with either a 7.5 or 10MHz transducer and the GFUM3/EUM3 equipped with dual transducer of frequencies 7.5 and 12MHz. One hundred and eleven cases of gastric cancer examined from 1982. 2. until 1990. 4. were selected to investigate the correlation between endoscopic ultrasound and histopathological diagnosis, in particular, the influence of ulcerating lesions and the effect of microinvasion through the tissue layers of the stomach.

The following results were obtained. 1) Improved image resolution were obtained by the use of a transducer with increased frequencies and by the placement of the target at an appropriate focal range specific to each transducer. 2) Accurate results were obtained in discriminating early and advanced stages of gastric cancer, 87.4% (97/111), but lesions with ulcerating change showed slightly decreased levels of diagnostic accuracy, 81.3% (61/75). 3) The use of transducers with elevated frequency not only improved the grading of gastric cancer invasion in cases without ulcerative changes, but a lesser degree of improvement was also observed in carcinoma with ulcerative changes. 4) Histopathological study has revealed that marked dissociation in the diagnosis of depth penetration of carcinoma are mostly caused by the presence of extensive fibrotic change in the mucosal tissue surrounding the lesion and also very minute scattering of the infiltrating tumor cells just barely discernible by microscopic examination.

In view of the total absence of adequate methodology to assess depth penetration of cancer invasion at the present moment, endoscopic ultrasound is the method of choice in obtaining detailed information of cancer invasion, and their findings are of increased importance in orienting the treatment schedules of gastric cancer as to whether or not to adopt an invasive or non-invasive approach

to the treatment of gastric cancer. (Received September 25, 1990 and accepted November 15, 1990)

Key words: Ultrasound, Endoscopic ultrasonography, Gastric cancer, Tumor grading

1 緒 言

内視鏡検査法と超音波断層法を組み合わせた超音波内視鏡検査法 (Endoscopic Ultrasonography, EUS) は、体表面からの超音波検査法と異なり体腔内から超音波断層像を得る目的で開発された。

体腔内からの超音波走査の利点は、高周波振動子を使用し腹壁における減衰、消化管内ガスおよび骨などの超音波妨害因子の影響を受けず、消化管を介して振動子を対象とする体内臓器に近接させて走査でき、体外走査では得られない高分解能の断層像を得ることができる¹⁻⁴⁾。

EUS の適応となる各種の消化管疾患、特に胃癌の深達度診断に関しては、胃壁構造の詳細な描出能より病変部を周囲の層構造との関係から客観的認識を可能とし、その有用性が報告されている。⁵⁻⁹⁾しかし、胃癌に合併する潰瘍あるいは潰瘍瘢痕の存在は、しばしば深達度診断を困難とする場合の多いことも報告されている^{10,11)}。

これらの観点より本研究では、EUS による胃癌深達度診断に関し基礎的研究として、至適画像を得るため

の走査条件あるいは使用周波数の相違による分解能の検討を行い、さらに臨床例につき癌浸潤と線維化の関連、癌の微小浸潤など診断の限界等についても検討したので報告する。

2 EUS 映像法に関する基礎的検討

2.1 装置および画像記録

装置は Olympus GFUM2/EUM2 およびその改良型 GFUM3/EUM3 を使用した。装置の仕様を Table 1 に示した。両装置の内視鏡部分についてはほぼ同一であるが、超音波映像部分は使用振動子が、前者は周波数 7.5 MHz または 10 MHz の単一振動子型であるのに対し、後者は周波数 7.5 MHz と 12 MHz の円盤振動子を表裏に張り付けた複合振動子型である点異なる。後者では切り替えスイッチで周波数を選択する。Fig. 1 に装置の全体像、内視鏡の手元操作部および先端部分を示した。

画像記録はすべて VTR (SONY U-matic VO-5800) で行い、再生画像を EUS 本体内蔵の cathode ray tube (CRT) を介し、ポラロイドフィルムまたは 35 mm フィルムに撮影した。

Table 1 Specification of Ultrasonic Endoscope (Olympus GFUM2/EUM2 and GFUM3/EUM3)

	GFUM2/EUM2	GFUM3/EUM3
Ultrasonic Endoscope		
Frequency	7.5 MHz or 10 MHz	7.5 MHz, 12 MHz (dual transducer)
Scanning method		radial scanning
Scanning direction		vertical to axis of scope
External diameter of tip		13 mm
Length of rigid part		42 mm
Working length		1,300 mm
Flexion angle		up/down: 130°, right/left: 90°
Viewing direction		forward-oblique
Field of view		80°
Channel	(-)	2 mm
Ultrasonographic Display		
Presentation field		360°
Size		690×1,400×1,000 mm
Weight		110 kg
Photography		Polaroid, 35 mm
VTR recording		available

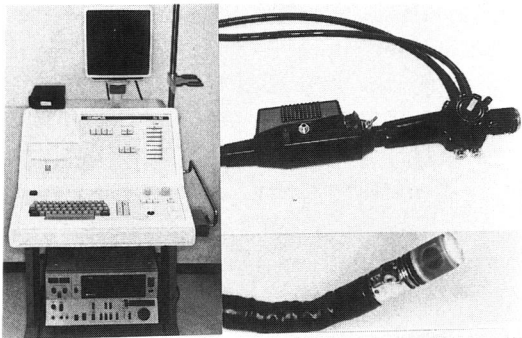


Fig. 1 Ultrasonic endoscope.
left: Image display unit, Olympus EUM3.
right: Ultrasonic endoscope, Olympus GFUM3.

2.2 ファントムによる基礎的検討

2.2.1 EUS 専用バルーンファントムを用いた実験

直径 12 mm, 厚さ 0.2 mm の EUS 専用バルーンを直径 9 cm のプラスチック製容器の底面に, EUS 先端部の中心より 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm の距離に固定したファントムを作製し (Fig. 2-a), 水浸下に断層像を描出, 検討した. 周波数は 7.5 MHz, 10 MHz および 12 MHz の 3 種類について行った.

2.2.2 ナイロン糸ファントムを用いた実験

20 cm 間隔で固定した 2 枚の亚克力板各々に 1 cm 間隔で 4 ケ所, 直径約 1 mm の穴をあけ, 直径 0.25 mm のナイロン糸を上下に 7 本張りつけたものを作製し (Fig. 2-b) 15°C の水槽内におき, EUS により断層像を描出, それぞれ方位, 距離分解能を検討した.

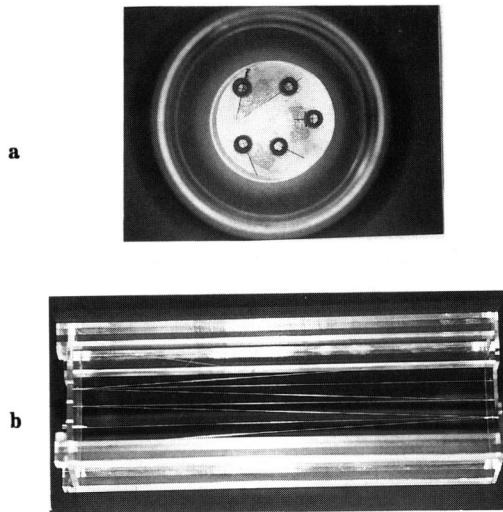


Fig. 2 Phantoms used in the measurement of resolution.
a. Rubber balloon phantom.
b. Nylon thread phantom.

距離分解能に関しては, EUS 先端の振動子をファントム底面より 20 mm の位置に置き, Fig. 3-a, b のごとくナイロン糸を縦一列に 18 mm の点から 1 mm 間隔で 3 本, 29 mm の点から 1 mm 間隔で 2 本, さらに 39 mm, 48 mm の点に各 1 本観察できるように固定し断層像を描出, 検討した.

方位分解能に関しては, EUS 先端の振動子をファントム底面より 20 mm の位置に置き, Fig. 3-a, c のごとくナイロン糸を横一列に確認でき, なおかつ左端ナイロン糸までの距離が最短の 20 mm となり, 最左端より 1 mm 間隔で 3 本, 11 mm の点から 1 mm 間隔で 2 本, さらに 29 mm, 38 mm の点に各 1 本観察できるように固定し断層像を描出, 検討した. 周波数は 7.5 MHz, 10 MHz および 12 MHz の 3 種類について行った.

2.3 ヒト胃壁による基礎的検討

材料は早期胃癌症例の手術切除胃を用いた. 切除胃はまず 10%ホルマリンにより約 28 時間固定し, 明らかに正常と思われる部分を幅 5 mm, 長さ 3.5 cm に切り出した. 最初に標本の両端を 2 本のピンで固定し, 水浸下にて周波数 12 MHz の振動子を用い超音波画像を描出した. さらに胃壁の層構造の確認のために固有筋層と考えられる部分に 25 ゲージ (直径 0.5 mm) の注射針を刺入し, 水浸下に超音波画像を描出した. その後, 注射針を刺入したまま約 18 時間ホルマリン固定を行い, 走査部と一致した部分の病理組織標本を作製し, 超音波画像と対比検討した.

3 EUS による胃癌深達度診断成績の検討

3.1 対象

対象は昭和 57 年 2 月より平成 2 年 4 月の間に術前に EUS 検査を施行し, かつ術後詳細な病理学的検索のなされた早期胃癌 66 例 (m 癌 29 例, sm 癌 37 例), 進行

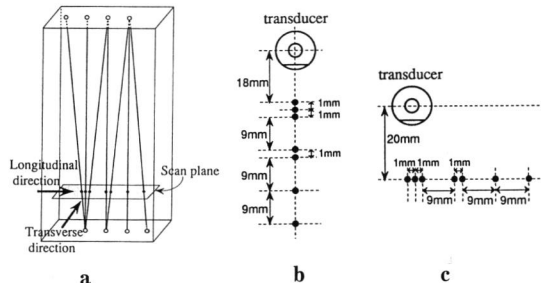


Fig. 3 Scanning schema of nylon thread phantom and arrangements of the target on the respective scan planes.
a. Schema of nylon thread phantom.
b. In longitudinal direction.
c. In transverse direction.

Table 2 List of Gastric Cancer Examined by EUS

Endoscopic findings	Number of cases
Early cancer	
I	7
IIa	9
IIc	35
IIa+IIc	12
IIc+III, III+IIc	3
Advanced cancer	
Borrmann 1	3
Borrmann 2	10
Borrmann 3	15
Borrmann 4	4
IIa like	1
IIa+IIc like	5
IIc like	5
III+IIc like	2
Total	111

胃癌 45 例 (pm 癌 17 例, ss~s 癌 28 例) の計 111 例である。それらの肉眼分類を Table 2 に示した。肉眼分類は、早期癌については日本消化器内視鏡学会分類¹²⁾、進行癌については Borrmann 分類¹³⁾ に従った。早期癌に類似する進行癌はいわゆる早期癌類似進行癌として分類した。

3.2 方 法

検査方法は、全例検査施行 10 分前に臭化ブチルスコポラミン 20 mg を筋注し、内視鏡挿入後胃腔内に脱気水を注入し、胃壁を進展させて走査する脱気水充満法にて行った。左側臥位を基本体位としたが、病変の存在部位に応じて体位変換を行い左もしくは右側臥位にて検査した。

3.3 装置、画像記録法および読影方法

装置は GFUM2/EUM2, GFUM3/EUM3 を使用し、画像記録はファントムによる基礎的実験と同様に行った。読影所見については、検査実施後 VTR 画像を再生し病巣の大きさ、深達度その他の所見を記録した。癌深達度は粘膜層 (m), 粘膜下層 (sm), 固有筋層 (pm), 漿膜下組織層以上 (ss 以上) の 4 段階に分けた。以下の診断成績はすべて検査実施時の判定に従って解析を行った。

3.4 病理組織学的検査

切除胃の取扱いおよび検査方法は胃癌取扱い規約(改訂第 11 版)¹⁴⁾ に従った。組織切片の染色は Hematoxylin-Eosin 染色, Periodic Acid-Schiff 染色を主と

した。病理組織学的深達度の記載は胃癌取扱い規約に従い、粘膜層 (m), 粘膜下層 (sm), 固有筋層 (pm), 漿膜下組織層 (ss), 漿膜層表面 (s) に分けた。組織分類は対象例全例に関して胃癌取扱い規約に従い分類した。癌の実質と間質との量比, および癌の周囲組織に対する浸潤増殖様式 (Infiltrative growth: INF) に関しては、粘膜下層以上の癌深達度を示した例について胃癌取扱い規約に従い分類した。また、併存潰瘍および潰瘍瘢痕の有無についても検討した。

4 成 績

4.1 In vitro における分解能の検討成績

4.1.1 EUS 用バルーンファントムを用いた実験

周波数 7.5 MHz, 10 MHz および 12 MHz の振動子によるバルーンの超音波断層像を Fig. 4-a に示した。焦点域にあるバルーン像は周波数が高いほど形態をより鮮明に描出しえたが、いずれの周波数の場合でも焦点域を越えた 4 cm, 5 cm, 6 cm の位置の 3 個のバルーン像は方位方向への伸びが著明であった。また、最も近距離に位置するバルーンの振動子側の面の像も side lobe 効果による方位方向への伸びが著明であった。

4.1.2 ナイロン糸ファントムを用いた実験

4.1.2.1 距離分解能に関して

ナイロン糸を振動子中心より縦一列に、18 mm の点から 1 mm 間隔で 3 本, 29 mm の点から 1 mm 間隔で 2 本, さらに 39 mm, 48 mm の点に各 1 本を確認できる各断層像を Fig. 4-b に示した。18 mm の点から 1 mm 間隔の 3 本, 29 mm の点から 1 mm 間隔の 2 本は、周波数が高くなるにつれてより明瞭に分離描出された。また 39 mm, 48 mm の位置にある 2 本についても周波数が高いほど明瞭に表示された。

4.1.2.2 方位分解能に関して

ナイロン糸を振動子中心より 2 cm 離れた位置で一列に左端から 1 mm 間隔に 3 本, 11 mm 離れた点で 1 mm 間隔に 2 本, さらに 9 mm 間隔に各 1 本確認できる各断層像を Fig. 4-c に示した。左端から 1 mm 間隔の 3 本, それより 9 mm 右側の 2 本は、周波数が高くなるにつれてより明瞭に分離描出された。また 29 mm, 38 mm の位置にある 2 本についても周波数が高いほど明瞭に表示された。

4.2 ヒト胃壁についての基礎的検討

周波数 12 MHz の EUS 断層像を Fig. 5 上段に示した。第 1 層は高エコー, 第 2 層は低エコー, 第 3 層は高エコー, 第 4 層は低エコー, 第 5 層は高エコーと 5 層構造を認め、第 4 層の低エコー層内には注射針による

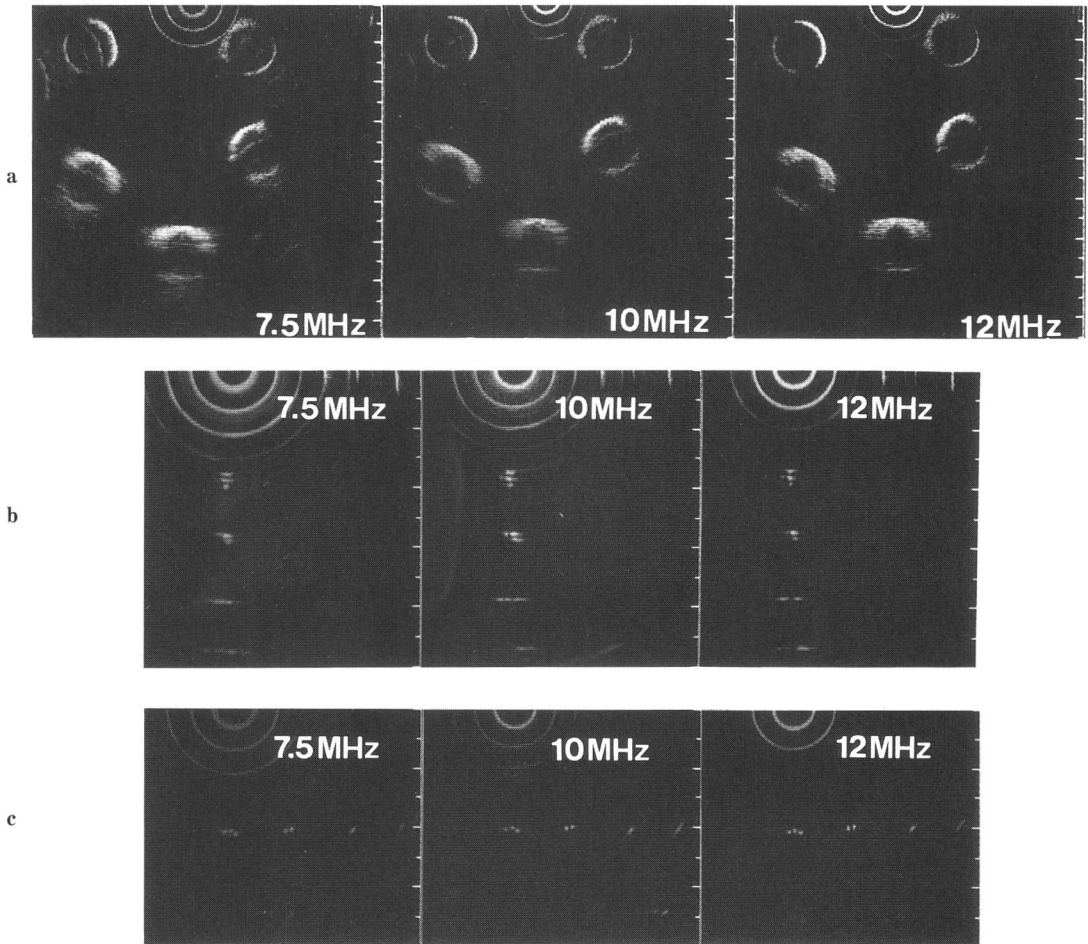


Fig. 4 Image of phantoms.

- a. Images of rubber balloon phantom recorded by scanning with respective frequency transducers.
 b. Images of nylon thread target placed in longitudinal direction.
 c. Images of nylon thread target placed in transverse direction.

点状の高エコースポットを認めた。Fig. 5 下段は組織標本のルーペ像で、固有筋層部に注射針の穴を認め前者との対応を確認した。

4.3 胃癌深達度診断成績の検討

4.3.1 EUS 深達度診断と病理学的深達度診断の対比

GFUM2/EUM2, GFUM3/EUM3 による胃癌深達度診断と切除標本の病理学的深達度診断を対比した結果を Table 3 に示した。正診率は病理学的深達度を超音波内視鏡にて診断しえた率とした。

正診率を早期癌と進行癌の診断において検討すると早期癌では 78.8%，進行癌では 100%，全体では 87.4% の正診率が得られた。早期癌を m 癌と sm 癌，進行癌を pm 癌と ss 以上の癌に分類すると，それぞれの癌深達度正診率は m 癌は 48.3%，sm 癌は 62.2%，

pm 癌は 82.4%，ss 以上の癌は 78.6% で全体では 65.8% であった。

4.3.2 組織学的分類と正診率

組織型と癌深達度正診率の相関を Table 4-a に示した。乳頭腺癌 (pap) は 9 例中 8 例，88.9%，管状腺癌高分化型 (tub1) は 32 例中 29 例，90.6%，管状腺癌中分化型 (tub2) は 23 例中 20 例，87.0%，低分化腺癌 (por) は 28 例中 25 例，89.3%，膠様腺癌 (muc) は 4 例中 4 例，100%，そして印環細胞癌 (sig) は 15 例中 11 例，73.3% の正診率が得られた。Chi-Square 検定による推計学的検討では正診率はそれぞれの組織型間には有意差を認めなかった。

深達度 sm 以上の症例における癌の実質と間質の量比と正診率の関係を Table 4-b に示した。髄様型は 16 例中 12 例，75.0%，中間型は 55 例中 50 例，90.9%，

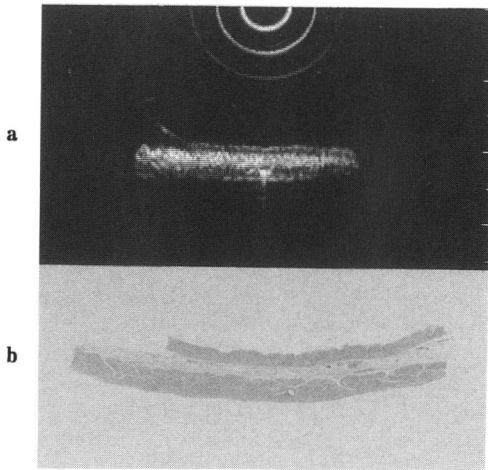


Fig. 5 Ultrasonogram of the normal stomach.
 a. Ultrasonogram of the normal stomach in vitro with a pin in the proper muscle layer.
 b. H. E. stain of the same tissue to show a pin-hole in the proper muscle layer.

Table 3 Diagnostic Accuracy of EUS Discriminating Early vs Advanced Gastric Cancer

EUS diagnosis	Histological diagnosis				Total
	m	sm	pm	ss \leq	
m	14	5			19
sm	10	23			33
pm	5	9	14	6	34
ss \leq			3	22	25
Total	66		45		111
Accuracy rate(%)	78.8		100		87.4

硬化型は12例中12例、100%の正診率であった。Chi-Square 検定による推計学的検討ではそれぞれの様式間には有意差を認めなかった。

深達度 sm 以上の症例における INF と正診率の関係を Table 4-c に示した。INF α は8例中7例、87.5%、INF β は43例中39例、90.7%、INF γ は32例中28例、87.5%の正診率であった。Chi-Square 検定による推計学的検討ではそれぞれの様式間には有意差を認めなかった。

4・3・3 併存潰瘍と潰瘍瘢痕の有無と正診率

対象とした111例中 UI-II 以上の潰瘍あるいは潰瘍瘢痕を伴った例は75例、67.6%存在した。潰瘍性病変を伴った場合の早期癌、進行癌別正診率は75例中61例、81.3%であったが、潰瘍性病変を伴わない場合の正診

率は100%であり、推計学的には $p < 0.05$ で両者間に有意差を認めた (Table 5)。また早期癌を m 癌と sm 癌、進行癌を pm 癌と ss 以上の癌に分けた層別正診率では、潰瘍性病変を伴わない場合が91.6%であるのに対し、潰瘍性病変を併存する場合は53.3%と低率を示し、その中では過大評価が77.1%を占めていた。

4・3・4 振動子の種類と正診率

Table 4 Diagnostic Accuracy of EUS for Gastric Cancer Invasion vs Histological Types

(a)

type	accuracy rate (%)
pap	88.9 (8/9)
tub 1	90.6 (29/32)
tub 2	87.0 (20/23)
por	89.3 (25/28)
muc	100 (4/4)
sig	73.3 (11/15)

pap : papillary adenocarcinoma

tub 1 : tubular adenocarcinoma, well differentiated type

tub 2 : tubular adenocarcinoma, moderately differentiated type

por : poorly differentiated adenocarcinoma

muc : mucinous adenocarcinoma

sig : signet-ring cell carcinoma

(b)

type	accuracy rate (%)
medullary	75.0 (12/16)
intermediate	90.9 (50/55)
scirrhous	100 (12/12)

(c)

type	accuracy rate (%)
INF α	87.5 (7/8)
INF β	90.7 (39/43)
INF γ	87.5 (28/32)

INF : Infiltrative growth

Table 5 Diagnostic Accuracy of EUS for Gastric Cancer Invasion with and without Ulceration

ulceration	accuracy rate (%)
+	81.3 (61/75)
-	100 (36/36)

Table 6 Diagnostic Accuracy of EUS Discriminating Early vs Advanced Gastric Cancer

(GFUM2/EUM2)					
EUS diagnosis	Histological diagnosis				Total
	m	sm	pm	ss≤	
m	8	4			12
sm	3	9			12
pm	4	8	12	4	28
ss≤			1	16	17
Total	36		33		69
Accuracy rate(%)	66.7		100		82.6
(GFUM3/EUM3)					
EUS diagnosis	Histological diagnosis				Total
	m	sm	pm	ss≤	
m	6	1			7
sm	7	14			21
pm	1	1	2	2	6
ss≤			2	6	8
Total	30		12		42
Accuracy rate(%)	93.3		100		95.2

GFUM2/EUM2 と、GFUM3/EUM3 の正診率を Table 6 に示した。GFUM2/EUM2 の早期癌，進行癌別正診率は 82.6%，層別の正診率は 65.2% であるのに対し，GFUM3/EUM3 の早期癌，進行癌別正診率は 95.2%，層別正診率は 66.7% と GFUM3/EUM3 の方が若干正診率が上昇する傾向を認めたが推計学的には有意差は認められなかった。しかし，早期癌の正診率すなわち早期癌を早期癌と正診しえた率は GFUM2/EUM2 では 66.7%，GFUM3/EUM3 では 93.3% と $p < 0.05$ で両者間に推計学的に有意差を認めた。

4・3・5 癌深達度正診，誤診症例の組織像よりみた検討

各層深達度については定型的症例では組織像との良好な対応が得られた。しかしながら，retrospective に検討しても判定が困難と考えられた症例において，顕微鏡的にのみ病変の認められる症例が 111 例中 5 例 4.5% 存在した。以下に正診しえた症例のうち定型的な 2 症例，併存する潰瘍性病変の影響で正診しえなかったと考えられる 14 症例のうちの 1 症例，ごくわずかな癌細胞の浸潤のため層別深達度を正診しえなかった 5 症例のうちの 1 症例をそれぞれ呈示した。

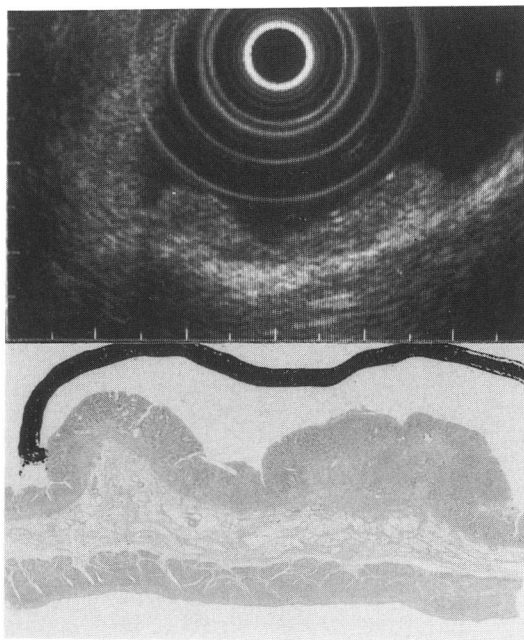


Fig. 6 In vivo scanning of m-type early gastric cancer, IIa+IIc, with 10 MHz transducer together with corresponding lesion by H. E. stain.

Fig. 6 は深達度 m の IIa+IIc 型早期胃癌の超音波断層像とそのルーベ像である。断層像では高エコーの sm 層を明瞭に確認でき，癌浸潤は粘膜内にとどまっていると判断できた。

Fig. 7 は深達度 sm の IIa 型早期胃癌の超音波断層像とそのルーベ像である。上段は周波数 7.5 MHz の断層像，中段は周波数 12 MHz の断層像，下段はその組織ルーベ像である。高エコーの sm 層に浸潤する癌病変を低エコーの不規則像として認めることができた。周波数 12 MHz による像の方がより鮮明に病変を確認できた。

Fig. 8 は深達度 sm の潰瘍を伴った IIa+IIc 型早期胃癌の超音波断層像とそのルーベ像である。断層像では高エコーの sm 層の明らかな断裂を認めたため深達度 pm と診断したが，強い潰瘍痕を伴った sm 癌であった。

Fig. 9 は深達度 sm の潰瘍を伴った IIa+IIc 型早期胃癌の超音波断層像とそのルーベ像およびその強拡像である。断層像では潰瘍性病変によると思われる低エコー領域が粘膜内に認められるが，明らかな浸潤像を認めず m 癌と診断したが，病理組織診断では粘膜下層にわずかな癌浸潤が認められる sm 癌であった。強拡像では sm 層内にわずかに癌細胞が認められた。

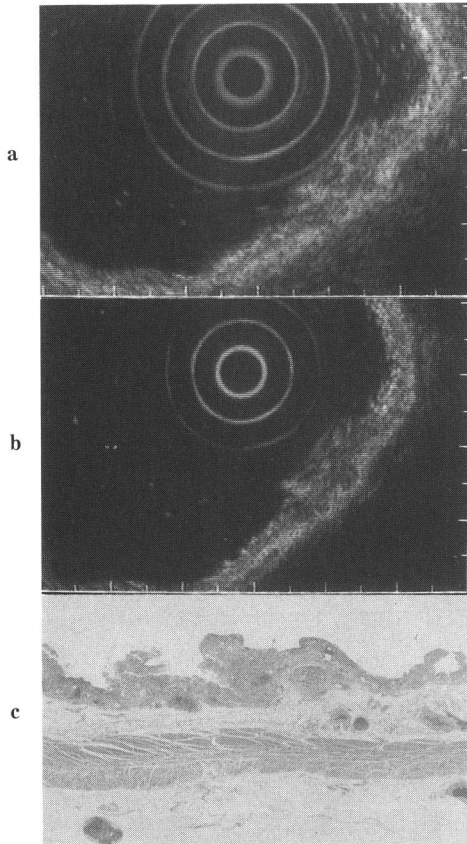


Fig. 7 *In vivo* scanning of sm-type early gastric cancer, IIa, with 7.5 MHz and 12 MHz transducers.

- a. Ultrasonogram by 7.5 MHz transducer.
- b. Ultrasonogram by 12 MHz transducer.
- c. H. E. stain of the corresponding cancer tissue.

5 総括ならびに考察

以上、EUSによる基礎的実験成績と胃癌深達度診断の成績を記載した。これらの成績を総括し、以下その要点につき考察する。

5・1 基礎的検討について

5・1・1 ファントム実験

超音波パルスエコー法による映像法では、得られる超音波像の解像度、コントラスト分解能は使用する超音波の周波数およびビームパターンに大きく依存する¹⁵⁾。すなわち、周波数の如何は距離分解能に影響し、超音波ビーム幅は方位分解能を左右する。

現用のEUSでは、方位分解能改善の方策として円形凹面振動子が用いられている。Fig. 10は実装されている周波数12 MHz、開口半径3.4 mm、曲率半径12

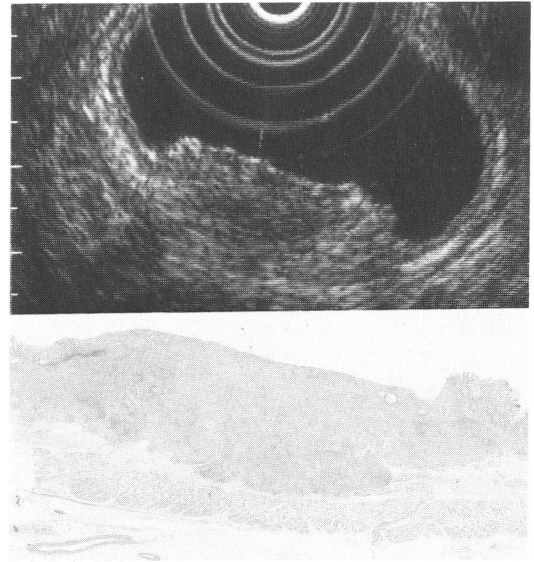


Fig. 8 *In vivo* scanning of sm-type early gastric cancer, IIa+IIc, with 12 MHz transducer. Interpretation at the time of the scanning was pm-type cancer, however, histopathological study revealed sm-type cancer accompanied by deep scar tissue caused by ulcer formation. The lower is H. E. stain of the corresponding lesion.

mmの円形凹面振動子のビーム幅の理論値を奥島らの方法¹⁶⁻¹⁸⁾により計算し、グラフ表示したものである。理論的には振動子より約1.5 cmまでの近距離音場では十分な解像度は得られないことになる。また焦点より離れるに従いビーム幅が広くなり、さらに単位面積あたりの走査線密度の低下より断層像の鮮鋭度が著明に低下することが想定される。

事実、本基礎実験で特にバルーン断層像において、音束の形状が断層像に反映しているのが確認できた。すなわち最も振動子に近い点では方位方向への伸びが顕著に認められ、焦点付近では最も鮮明な像を示し、次いで焦点を過ぎると再び方位方向への像の伸びと距離方向への伸びが認められる。また奥島らの理論式によると周波数の相違により焦点でのビームの幅は異なり、周波数が高くなるにつれ小さくなる。実測では焦点域で音圧軸上-6 dB (0.5 Vp)となるビームの半値幅は周波数7.5 MHzでは0.126 cm、周波数12 MHzでは0.084 cmであった (Fig. 11)。

ナイロン糸ファントムについての基礎実験では、距離方向の画像の伸びは7.5、10 MHzの振動子に比し12 MHzの方は明らかに少なく、12 MHzの距離分解能は0.75 mm以上を示し、周波数の上昇が距離方向の分解能に直接関与することを明らかに示した。方位方向に

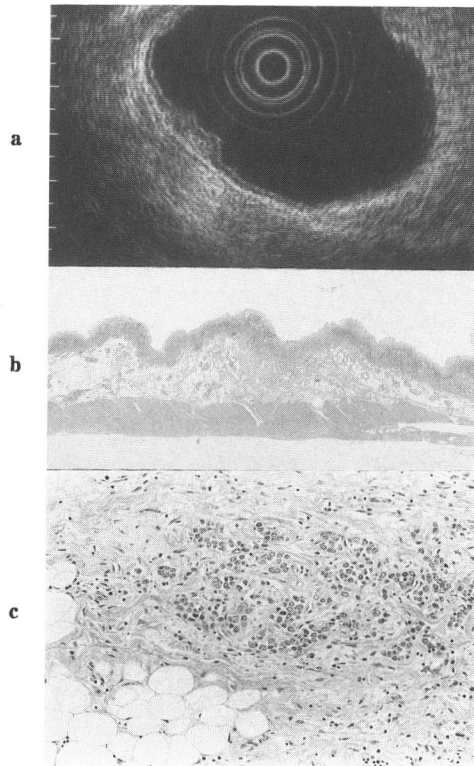


Fig. 9 Ultrasonogram by 12 MHz transducer merely shows slight elevation of the mucosa accompanied by central ulceration resulting in the interpretation of m-type, early cancer. The histological study disclosed microscopic dissemination of tumor cells into the muscularis mucosal and submucosal layers.
 a. Ultrasonogram.
 b. H. E. stain of the corresponding lesion.
 c. H. E. stain of the corresponding lesion at the higher magnification(20×).

関しても 7.5, 10 MHz に比し 12 MHz で像の伸びが少
 ないのが明らかであった。

以上の結果は、走査対象についてより鮮明な断層像
 を得るためには、10 MHz から 12 MHz の可能な範囲
 で高周波数の振動子を使用し、かつ対象を正しく焦点
 に位置させて走査することが極めて重要であることを
 示している。

5・1・2 ヒト胃壁による検討

EUS による胃癌深達度診断に際し解明を要する基本
 的な事項は、EUS により表示されるいわゆる胃壁 5 層
 構造の解釈である。胃壁 5 層構造の解釈は相部¹⁹⁾、
 Silverstein ら²⁰⁾、Bolondi ら²¹⁾ により詳細に報告され
 ているが、我々の結果もおよそこれと一致をみた。す
 なわち組織標本のルーベ像で固有筋層部に注射針の穴

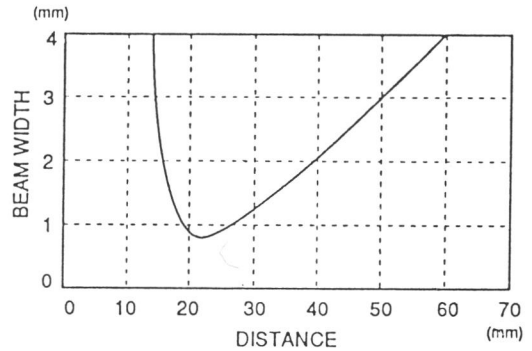


Fig. 10 Calculation of ultrasonic beam width of the disc transducer (12 MHz) used in the endoscopic ultrasound unit.

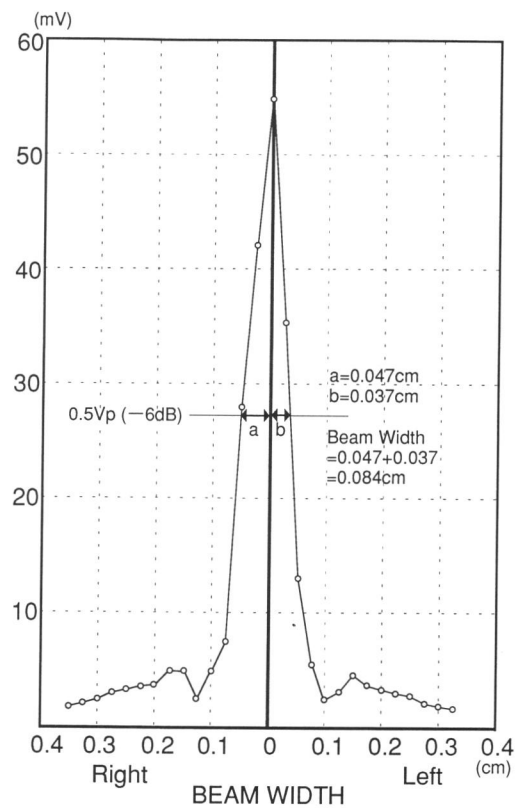


Fig. 11 Beam width in focal zone of ultrasonic transducer (12 MHz) used in the same unit by a microphone method, the abscissa is beam width and the ordinate is sound pressure expressed millivolt (Courtesy to Olympus Co. Developmental Section).

が認められ、超音波断層像の第 4 層の低エコー層に注
 射針に相当する点状高エコーを認めたことから第 4 層
 は固有筋層であり、その上の第 3 層の高エコー層は粘

膜下層、第5層の高エコー層は漿膜層と境界エコー、そして第1層の高エコー層および第2層の低エコー層は境界エコーと粘膜層にほぼ一致すると考えられる。しかし、包絡線処理を行って表示する現在の表示法、ビデオ画像上の高エコースポットの over flow 現象、さらにはラジアルスキャンに不可避な走査方向への画像の伸びなどを考慮すると、現在使用している周波数では厚さ 0.1 mm 前後の粘膜筋板の同定は困難といわざるを得ない。周波数 12 MHz では 1 波長は約 0.127 mm、7.5 MHz では 1 波長は 0.204 mm であり、2 波長以上の距離の存在が 2 点間の分離に必要とすれば、厚さ 0.1 mm 前後の粘膜筋板の描出は理論的にも不可能となるからである。しかし、Silverstein ら²²⁾の指摘するごとく、粘膜固有層と粘膜筋板の間に生ずる界面エコーが粘膜層よりも粘膜下層に加算されて出現する可能性は否定しえない。また漿膜についても漿膜上皮と漿膜下層を同定することは同様の論理より困難である。以上より、現在の EUS の解像度の範囲では胃癌深達度の判定は粘膜層(m)、粘膜下層(sm)、固有筋層(pm)、漿膜下層および漿膜(ss~s)の4段階と限定するのは止むを得ないことといえよう。

5.2 EUS による胃癌深達度診断について

5.2.1 胃癌深達度診断について

胃癌深達度と予後の関係について全国集計による三輪²³⁾の報告では、術後の5年生存率は深達度 m 癌 93.8%、sm 癌 83.3%、pm 癌 63.7%、ss 癌 45.2%、s 癌 25.2% であり、癌深達度は予後を決定する重要な因子とされている。さらに、最近では早期胃癌に対し strip off biopsy²⁴⁾、レーザー治療²⁵⁾など種々の内視鏡的治療が試みられるようになり、その適応を決定する上で深達度診断の正確さは極めて重要となりつつある。

一方、胃癌の深達度診断の精度を上げようとする努力は、早くから X 線診断学的、内視鏡診断学および病理診断学的立場から精力的に行われている。すなわち、奥田ら²⁶⁾は一般に隆起性諸病変と IIc 型早期胃癌で粘膜ひだの集中のない病変では誤診は少ないが、陥凹型胃癌の場合は粘膜下層以下への浸潤の指標として皺壁の肥大、融合、病変部の硬化像をあげているが、その判断は困難なことが少なくないと述べている。八尾ら²⁷⁾は陥凹型胃癌の深達度の指標について、粘膜下層以下への大量の癌浸潤を現す X 線、内視鏡所見を 1) 辺縁の画然たる硬化像(陰影欠損)、2) 粘膜皺壁の先細り、癒合、3) 陥凹周辺の著明な透亮像、4) 集中する粘膜皺壁の折れ曲がりまたは走行の変化、5) 内視鏡における病巣の台状挙上であると、さらに粘膜下層以下

の癌の量を数量的に表現するひろがり指数 S. I. (spreading index) が 15% 近傍に X 線、内視鏡の診断限界があると報告している。すなわち、ある一定量以上の癌浸潤がなければ X 線、内視鏡的にはその浸潤をとらえ得ないとしている。馬場ら²⁸⁾は X 線学的に粘膜下層浸潤の大きさが 1 cm 以上であれば圧迫像で IIc 中の粗大類円形像として認められると報告している。しかし、これらの診断法はあくまで粘膜面の変化から粘膜下層以下の癌浸潤を推定する方法であり、その精度に一定の限界があると考えられ、また術者の技量によりその診断能も著しく異なる。中村ら²⁹⁾も粘膜下層以下の癌組織量がある一定量以下である場合には、癌の局在部位、癌の大きさ、組織型の相関関係に基づいた所見から確率的に深達度の推定を行う以外に方法はないと述べている。

一方、今回提示した EUS による胃癌深達度診断は、胃壁層構造の形態を超音波断層像として把握した上で直接的かつ客観的に行い得る点で従来の X 線、内視鏡的深達度診断とは根本的に異なり、正診率の高さからみてその有用性は高く評価される。したがって、これまで行われてきた X 線あるいは内視鏡による深達度診断法に EUS による診断法を加えることにより、より正確な胃癌深達度診断が可能となると考える。

5.2.2 組織学的分類と深達度診断正診率

深達度診断の正診率と組織型別分類、癌の実質と間質の量比、癌の周囲組織に対する浸潤様式に関してはそれぞれ推計学的には有意差は認められず、中村ら³⁰⁾、木田ら³¹⁾の報告にほぼ一致している。これらの結果は現在使用している周波数が 7.5 MHz から 12 MHz であり、癌による正常胃壁構築破壊の顕微鏡レベルの変化を十分に把握しえないためと思われる。

現在、癌組織の音響特性としては 1) 癌組織中の超音波減衰特性(周波数特性)、2) 癌組織内部からの超音波反射特性(周波数特性、空間周波数特性)、3) 癌組織表面の超音波反射特性などが挙げられている³²⁾。減衰特性に関しては癌の種類により減衰が大きいもの、小さいものが存在すると考えられているが、胃癌に関して特異的に減衰が大きく診断に有効な周波数は確認されていない。また減衰定数は周波数の増大とともに増加するとも考えられているが、どの程度の周波数が癌の周波数依存性減衰面での特徴的所見の表示に有用かなどはこれからさらに基礎的検討を進めなければならないと考える。

5.2.3 潰瘍性病変の有無と正診率

癌組織と潰瘍性病変による癒痕部は、超音波断層像

上どちらも低エコー域として描出されるため両者の鑑別は困難なことが多く、そのことが潰瘍性病変を併存した場合の癌深達度正診率の低い原因となっているように考えられる。一般に早期癌の潰瘍合併率が60~70%である³³⁾とされている点から両者の鑑別は極めて重要な問題と考えられる。

超音波の減衰定数は、均一な物質の中では流体の場合には粘性係数に比例し、生体内のような粘弾性体の場合にもずり粘性によって減衰定数の値が決まると考えられている。また不均一な物質の場合、すなわち密度の大きな粒子あるいは数分の一波長程度の微細構造体が存在する場合は、それらによる超音波の反射のために、またはその周囲における媒質のずり変化の増大のために超音波の減衰が増大することが考えられている^{34,35)}。潰瘍性病変による癒痕部が低エコー域として描出されるのはこのためと考えられ、癌に併存した潰瘍癒痕部の一部に癌細胞が存在するか否かをEUSで的確に判定するのは現段階では困難である場合が少なくない。しかし、粘膜下層の左右対称な弧状な狭小化などのように、比較的定型的な潰瘍癒痕を伴う場合はある程度の判断は可能であり、それらのパターン認識化とその学習の集積により潰瘍性病変を伴った場合の正診率の上昇も可能であると考えたい。

5・2・4 振動子の種類と正診率

超音波断層像において腫瘍病変の輪郭が不整であることが癌の特徴の一つであるが、超音波断層像が実際の外形をいかに忠実に描出しうるかは、深達度を判断する上での大きな要素であり、正診率を高めるためには十分検討されなければならない点である。癌組織の音響特性の一つとして癌組織表面の超音波反射特性を考えた場合、境界面に反射の指向性があること、また方位方向の分解能に限界があることが断層像の忠実度に大きな影響を与えると考えられている。

それらのことを考慮した場合、振動子の周波数を高くするほど距離および方位方向の分解能が改善されるため、忠実な断層像が得られることになるが、周波数の上昇に伴い減衰も大となり、より深部の観察が不十分となる。複合振動子の場合、表層に近い部分は高分解能の12 MHzの振動子を使用し、粘膜面より深い部分は減衰の少ない7.5 MHzの振動子を使用することで全体像の把握がより正確となる。また、高周波数化による距離方向の分解能および焦点における方位分解能の改善が病変の範囲の判定を極めて正確とすることは明らかである。GFUM2/EUM2とGFUM3/EUM3の早期癌に対する正診率に推計学的に有意差を認めえた

Table 7 Diagnostic Accuracy of EUS for Early Gastric Cancer Invasion with and without Ulceration

Ulceration	Accuracy rate (%)	
	GFUM2/EUM2	GFUM3/EUM3
+	50.0 (12/24)	90.0 (18/20)
-	100 (12/12)	100 (10/10)

のは、上記のごとく12 MHz振動子の高分解能断層像が正確な病巣描出に寄与しているためであり、特にTable 7に示したごとく潰瘍性病変を併存する場合における早期癌の正診率の差がGFUM2/EUM2とGFUM3/EUM3の正診率の差に大きく反映したものと考えられた。今後、高周波数側の振動子の周波数を高くすることにより、より高分解能の断層像が期待でき、また異なる振動子の組み合わせを検討することにより深達度診断の正診率も上昇すると思われる。

5・2・5 癌深達度正診、誤診症例の検討

全体の癌深達度診断の正診率が87.4%、さらには潰瘍性病変を伴わない場合の早期癌、進行癌別深達度正診率が100%であることは、超音波内視鏡検査法が胃癌の深達度診断に極めて有用であることを明示するものである。しかし具体的に例示したごとく、本装置の解像度の範囲内では正診しえない特殊な症例の存在することも事実であり、今後その解決策につきなお検討する必要があることは言うまでもない。すなわち本法の効果的な運用には画像描出時の適切な条件設定、また得られた画像につきこれを正確に診断しうるだけの経験の蓄積が重要であり、さらに診断機器の改善も期待されることである。

6 結 語

EUSの至適画像を得るための条件および胃癌深達度診断の成績につき検討し、以下の結果を得た。

- より鮮明な断層像を得るためには、高周波数の振動子を使用し、なおかつ対象を適切な焦点に位置させて走査することが重要である。
- 胃癌の深達度診断の成績は、早期癌、進行癌別正診率は87.4%と良好であった。
- 胃癌を潰瘍性病変の併存の有無で分類し正診率を検討すると、潰瘍性病変を併存しないものでは100%の正診率が得られた。
- 胃癌の組織学的分類と癌深達度正診率の間には明瞭な相関関係は認められなかった。
- 診断装置の対比では、高周波数振動子を使用し

た症例群で有意に診断率の向上が認められた。

6. 誤診例についての検討では、潰瘍性病変に伴う高度の線維化、癌細胞の microinvasion などが主たる原因であったが、これらは本診断法の限界を示すものと思われた。

稿を終えるにあたり、終始御指導、御校閲賜った本学機器診断部福田守道教授に深謝致します。また病理学的検索に御協力を賜った本学附属病院病理部若林淳一講師並びに、終始、激励と御支援を賜りました本学救急集中治療部金子正光教授に深謝致します。振動子音束計測データの提供を戴いたオリンパス光学工業株式会社開発部に謝意を表します。

本論文の要旨の一部は第49回日本癌学会総会(1990年7月、札幌)において発表した。

文 献

1. Wild, J. J. and Reid, J. M.: Progress in techniques of soft tissue examination by 15MC pulsed ultrasound. In: Kelly, E.: *Ultrasound in biology and medicine*. 30-45, Amer. Institute of Biological Science, Washington, D. C. (1957).
2. 渡辺 決, 加藤弘彰, 加藤哲郎: 超音波断層法による前立腺診断. *日本泌尿器科学会雑誌* 59, 273-279 (1968).
3. Hisanaga, K. and Hisanaga, A.: A new real-time sector scanning system of ultrawide angle of entire adult cardia images: transesophagus and transthoracic wall method. In: White, D. and Lyones, E.: *Ultrasound in Medicine*. 4, 391-402, Plenum Press, New York (1978).
4. DiMagno, P., Buxton, L. and Regan, T.: Ultrasound endoscope. *Lancet* 1, 629-631 (1980).
5. 福田守道, 平田健一郎, 斉藤甲斐之助, 寺田省樹, 稲葉端江, 中野良昭: 体腔内走査による腹部疾患に関する研究(1) 超音波内視鏡による胃疾患の診断. *日超医講演論文集* 37, 409-410 (1980).
6. 福田守道, 斉藤甲斐之助, 平田健一郎, 寺田省樹, 中野良昭, 美馬聰昭: 特殊な超音波診断法—超音波内視鏡および超音波腹腔鏡. *医学のあゆみ* 123, 331-341 (1982).
7. Fukuda, M.: Intraluminal scanning, Use of the echoendoscope and echolaparoscope in the diagnosis of intraabdominal cancer. In: Kossoff, G. and Fukuda, M.: *Ultrasonic Differential Diagnosis of tumors*. 186-199, Igaku-shoin, Tokyo-New York (1984).
8. 安田健治朗, 清田啓介, 向井秀一, 西村和彦, 趙学濟, 小林正夫, 吉田俊一, 今岡 渉, 藤本莊太郎, 中島正継, 田中義憲, 川井啓市: 内視鏡的超音波断層法(EUS)の評価. *Gastroenterol. Endosc.* 26, 1911-1923 (1984).
9. 相部 剛, 大谷達夫, 吉田智治, 野口隆義, 播磨一雄, 河原清博, 竹本忠良, 河村奨: 超音波内視鏡による消化管の癌深達度診断—早期癌における組織との対比—. *超音波医学* 12, 187-195 (1985).
10. 山中恒夫, 吉田行雄, 上野規男, 木村 健, 山口隆子, 斉藤 健: 超音波内視鏡による胃癌深達度診断—判定法とその問題点—. *日本消化器病学会雑誌* 82, 1865-1874 (1985).
11. 安田健治朗, 清田啓介, 向井秀一, 西村和彦, 趙学濟, 小林正夫, 吉田俊一, 今岡 渉, 藤本莊太郎, 中島正継, 川井啓市: 超音波内視鏡(EUS)による上部消化管病変の診断—胃癌深達度診断を中心に—. *Gastroenterol. Endosc.* 28, 256-263 (1986).
12. 田坂定孝: 早期胃癌の全国集計. *Gastroenterol. Endosc.* 4, 4-14 (1963).
13. Borrmann, R.: *Macroskopische Formen. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. 4, 864 (1926).
14. 胃癌研究会(編): *胃癌取り扱い規約(改訂第11版)*. 金原出版, 東京(1985).
15. 福田守道, 内田六郎: 肝・胆・膵—超音波診断の実際. 10-27, 金原出版, 東京(1979).
16. Kossoff, G. and Robinson, D.: Ultrasonic two-dimensional visualization techniques. *IEEE Trans. Sonics Ultrasonics* 12, 31-40 (1965).
17. 飯沼一浩, 橋口六雄: 凹面振動子による超音波ビーム幅の作図法. *日超医講演論文集* 24, 43-44 (1973).
18. 奥島基良, 大槻茂雄: 凹面振動子のビーム幅の近似評価法と可変開口振動子. *超音波医学* 5, 85-90 (1978).
19. 相部 剛: 超音波内視鏡による消化管壁の層構造に関する基礎的、臨床的研究(1) 胃壁の層構造に関して. *Gastroenterol. Endosc.* 26, 1447-1464 (1984).
20. Silverstein, F., Kimmey, M., Martin, R., Haggiti, R., Mack, L., Moss, A. and Franklin, D.: Ultrasound and the intestinal wall: experimental methods. *Scand. J. Gastroenterol.* 21(Suppl. 123) 34-40 (1986).
21. Bolondi, L., Caletti, G., Casanova, P., Villancci, V., Grigioni, W. and Labo, G.: Problem and variation in the interpretation of the ultrasound feature of the normal upper and lower GI tract wall. *Scand J Gastroenterol.* 21(Suppl. 123) 16-26 (1986).
22. Kimmey, M. B., Martin, R. W., Haggiti, R. C., Wang, K. Y., Franklin, D. W. and Silverstein, F. E.: Histological correlates of gastrointestinal

- ultrasound images. *Gastroenterology* **96**, 433-441 (1989).
23. 三輪 潔： 進行胃癌の遠隔成績. *日本消化器病学会雑誌* **72**, 1161-1163 (1975).
 24. 多田正弘, 村田 誠, 村上不二夫, 嶋田正勝, 水町宗治, 有馬孝三良, 柳井秀雄, 岡 紳弥, 重枝正樹, 萩野昌昭, 相部 剛, 岡崎幸紀, 竹本忠良, 木下善二, 木下久美子, 飲田洋三： Strip-off biopsy の開発. *Gastroenterol. Endosc.* **26**, 833-839 (1984).
 25. 水島和雄, 原田一道, 岡村毅与志, 柴田 好, 林 朋子, 並木正義, 葛西真一, 水戸廸郎, 井原和夫, 渥美和彦, 西坂 剛： YAG レーザーの臨床への応用(第2報). *Gastroenterol. Endosc.* **21**, 1289-1296 (1979).
 26. 奥田茂, 三枝達明, 児玉淳之助, 森井 建, 佐野元哉, 竹尾信男, 平井彩衣, 加藤晃, 滝田正晴, 岸田剛一, 大谷 透, 湯川健一, 岩永 剛, 谷口春生： 早期胃癌の内視鏡診断に際しての癌深達度の推定と胃癌の進展経過に関する内視鏡的考察. *胃と腸* **4**, 313-326 (1969).
 27. 八尾恒良, 大串秀明： 病理組織構築よりみた深達度診断の問題点. *胃と腸* **12**, 1157-1173 (1977).
 28. 馬場保昌, 二宮 健, 武本憲重, 清水 宏, 加来幸生, 川野芳郎, 佐々木喬敏, 丸山雅一, 竹腰隆男, 上田 隆, 斉藤達雄, 小豆島正博, 高橋 真, 高木国男, 加藤 洋： 胃癌の深達度診断に関する X 線学的考察. *Prog. Digest. Endosc.* **25**, 13-21 (1984).
 29. 中村恭一： 陥凹型早期癌の粘膜下組織浸潤の肉眼所見. *胃と腸* **17**, 219-221 (1982).
 30. 中村常哉, 中澤三郎, 芳野純治： 超音波内視鏡による胃癌深達度診断の検討. *日本消化器病学会雑誌* **83**, 625-634 (1986).
 31. 木田光広, 西元寺克札, 岡部治弥： 超音波内視鏡による胃癌深達度診断に関する臨床病理学的研究—陥凹型胃癌を中心に—. *Gastroenterol. Endosc.* **31**, 1141-1154 (1989).
 32. 奥島基良： がんの超音波診断の工学的アプローチ. *超音波医学* **2**, 27-30 (1975).
 33. 廣田映五, 山道 昇, 板橋正幸, 北岡久三, 丸山圭一, 平田克治, 小黒八七郎, 山田達哉： sm 胃癌の病理—特に肉眼所見と組織形態との対比. *胃と腸* **17**, 497-508 (1982).
 34. Dunn, F. and Goss, S. A.: Ultrasonic properties of tissues. In: Kossoff, G. and Fukuda, M.: *Ultrasonic Differential Diagnosis of Tumors*, 3-13, Igaku-shoin, Tokyo-New York, (1984).
 35. Zhang, J., Margin, R. L., Frizzell, L. A. and Dunn, F.: Dependence of the ultrasonic non-linearity parameter B/A on cellular-level structure, *Ultrasonic Symposium Proceedings IEEE*, 975-978 (1988).

別刷請求先：

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学機器診断部 三谷正信