

# 消化道內視鏡影像診斷之最新進展

張君照<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>台北醫學大學附設醫院 消化內科

<sup>2</sup>台北醫學大學 內科學科

## 摘要

近年來隨著早期診治的需求，消化道內視鏡的影像技術也持續發展。影像強化內視鏡(image-enhanced endoscopy)包括色素內視鏡(chromoendoscopy)、高解像力內視鏡(high-definition endoscopy)、擴大內視鏡(magnifying endoscopy)、窄頻影像(narrow band imaging)等，皆已廣泛應用於臨床診斷。其他發展中的技術，如自體螢光影像(autofluorescence imaging)、光譜(spectroscopy)、共軛焦雷射顯微內視鏡(confocal laser endomicroscopy)、光學同調斷層掃描(optical coherence tomography)、細胞內視鏡(endocytoscopy)、分子影像(molecular imaging)等，則尚未實際應用。未來可能整合數種影像技術為「一體成形」的內視鏡，同一次檢查做完整的診斷。分子影像的發展，也將邁向個人化醫療的新境界。內視鏡影像診斷的持續發展，將使消化道疾病的診療更臻於完善，造福廣大民眾。

**關鍵詞：**影像強化內視鏡(Image-enhanced endoscopy)  
色素內視鏡(Chromoendoscopy)  
窄頻影像(Narrow band imaging)

## 前言

1868年，一位吞劍表演者吞下硬式胃鏡，這是人類史上首次內視鏡成功進入消化道。經過持續改良，電子內視鏡(video endoscope)在1990年代問世，可呈現影像於螢幕上，方便教學以及與助手共同進行診療。隨著早期診治的需求，影像強化的技術也持續發展，並實際運用於臨床診療。以內視鏡診斷消化道的病變，主要有三個步驟—偵測病變(detection)、描述屬性(characterization)、及確認診斷(confirmation)，各發展出適合的技術<sup>1</sup>(表一)。本文將針對消化道內視鏡影像診斷的最新進展，做一概括的介紹，並探討未來的發展方向。

表一：內視鏡診斷的三個步驟<sup>1</sup>

偵測病變 (detection)
高解像力 (high definition)
自體螢光 (autofluorescence)
色素內視鏡 (chromoendoscopy)
光譜 (spectroscopy)
描述屬性 (characterization)
擴大內視鏡 (magnifying endoscopy)
色素內視鏡 (chromoendoscopy)
虛擬色素內視鏡 (virtual chromoendoscopy)，如窄頻影像 (narrow band imaging, NBI)、flexible spectral imaging color enhancement (FICE)、i-scan
光譜 (spectroscopy)
確認診斷 (confirmation)
傳統組織學
體內組織學，如共軛焦雷射顯微內視鏡 (confocal laser endomicroscopy)、細胞內視鏡 (endocytoscopy)

## 影像強化內視鏡(Image-enhanced endoscopy, IEE)

可分為以染劑為基礎(dye-based)或以器械為基礎(equipment-based)的兩種方法。

### 一、染劑為基礎的影像強化內視鏡：即色素內視鏡(Chromoendoscopy)

染劑可突顯病變微細的變化、描繪其範圍、預測病理表現或侵犯深度，而指引適當的處置。常用的染劑如下：

#### (一) 魯氏碘液(Lugol's solution)

使用於食道，可偵測鱗狀上皮的異生(dysplasia)或癌變化。鱗狀上皮含有肝醣，吸收溶液中的碘而呈現棕色，但異生或癌細胞較少肝醣，故呈現不染色的蒼白區域(Lugol voiding lesion)。其敏感度甚高，在高風險病患篩檢的大型研究中，顯示可增加20%高度異生(high grade dysplasia, HGD)及癌症的診斷，但易因發炎而造成偽陽性<sup>2</sup>。副作用有甲狀腺毒性、過敏、胸骨後不適等。

#### (二) 靛卡紅(Indigo carmine)

可浸入凹陷處，而呈現病變表面的型態及範圍，經常使用於大腸直腸病變的鑑別及判斷侵犯深度。迄今最大型的大腸癌篩檢研究中，1008位受檢者隨機分成全大腸色素內視鏡或標準大腸鏡。色素內視鏡可提高腺瘤(adenoma)、扁平腺瘤、鋸齒狀腺瘤(serrated adenoma)的

偵測率<sup>3</sup>。考科藍資料庫的系統綜述(Cochrane Database of Systematic Reviews)也顯示色素內視鏡與白光內視鏡比較，偵測大腸直腸腫瘤的勝算比(odds ratio)為1.6<sup>4</sup>。

日本Kudo醫師以擴大色素內視鏡，將大腸直腸的腺凹型態(pit pattern)做分類。I,II型為非腫瘤性，III<sub>S</sub>、III<sub>L</sub>、IV型為腺瘤，V<sub>I</sub>型為黏膜內層(intramucosal)癌或淺黏膜下層(superficial submucosal)癌，及V<sub>N</sub>為深黏膜下層(deep submucosal)癌<sup>5</sup>(表二)。一個大型研究顯示，靛卡紅擴大色素內視鏡診斷腫瘤性病變，其正確性達92%，優於傳統非擴大內視鏡的68%，其後眾多研究也支持此結果<sup>6</sup>。此分類的診斷能力甚佳，可指引適當的處置。

潰瘍性大腸炎的監測，以往建議每隔10公分做隨機切片。多個研究比較色素內視鏡合併針對性的切片與標準大腸鏡隨機切片。統合分析發現，色素內視鏡偵測異生的敏感度為83%，特異性為91.3%<sup>7</sup>。另一個統合分析也發現，色素內視鏡可提高異生的偵測率27%，多發現1個異生或癌症的需治數(number needed to treat)為14.3<sup>8</sup>。美國與英國醫學會新的指引已建議，針對發炎性腸道疾病，以全大腸色素內視鏡合併針對性的切片以監測腫瘤，是可接受的替代選擇<sup>9,10</sup>。

在日本，內視鏡醫師常規使用靛卡紅於早期胃癌的篩檢<sup>11</sup>。

Sharma以靛卡紅擴大色素內視鏡偵測巴瑞

表二：大腸直腸腺凹形態(pit pattern)分類<sup>5</sup>

組織學	腺凹形態		治療
非腫瘤性	正常黏膜(圓形規則的腺凹)	I	無
	增生型病變(星狀規則的腺凹)	II	
腫瘤性，腺瘤	管狀的腺凹	III <sub>L</sub>	內視鏡切除
	比正常小不規則的圓形腺凹	III <sub>S</sub>	
	分支狀或腦迴狀的腺凹	IV	
腫瘤性，癌病變	不規則的表面	V <sub>I</sub> ‡	內視鏡切除
	沒有結構的表面	V <sub>N</sub> ‡	

‡第V型分成V<sub>I</sub>(irregular)及V<sub>N</sub>(nonstructural)。V<sub>I</sub>可能為黏膜內層癌(intramucosal cancer)或淺黏膜下層癌(superficial submucosal cancer)；V<sub>N</sub>可能為深黏膜下層癌(deep submucosal cancer)。

特食道(Barrett's esophagus, BE)，發現若為山脊狀(ridged)或絨毛狀(villous)的型態，有97%為腸上皮化生(intestinal metaplasia)；若為不規則、扭曲的型態，則100%為高度異生<sup>12</sup>。

### (三) 甲基藍(Methylene blue)

應用於巴瑞特食道的監測，異生或癌變處沒有杯狀細胞而減少吸收，因此可針對吸收較不均勻或不吸收的區域做切片。統合分析中並未優於隨機切片，故不建議常規使用；但可使腫瘤輪廓較清楚，有助於做內視鏡切除<sup>13</sup>。甲基藍可能引起去氧核糖核酸(DNA)的氧化傷害、光敏感性，故目前少用<sup>14</sup>。

### (四) 醋酸(Acetic acid)

可拆開黏液糖蛋白的雙硫鍵，噴灑在懷疑巴瑞特食道處，上皮會變白，而顯現出腺凹型態，預測真正的病變所在。偵測巴瑞特腫瘤的敏感度為95.5%，特異性為80%，偵測率為白光內視鏡的2.5倍<sup>15</sup>。

## 二、以器械為基礎的影像強化內視鏡

### (一) 高解像力及擴大內視鏡(High-definition and magnifying endoscopy)

電子內視鏡應用電荷耦合元件(charge-coupled device, CCD)，可將影像轉變成數字訊號，解像力的改善即來自使用高解析度的電荷耦合元件。而擴大內視鏡將影像擴大，並未改變解析度，可調整倍數由1.5倍至150倍；除了光學的擴大，並可加上數位的擴大<sup>16</sup>。統合分析中，高解像力大腸鏡比標準大腸鏡增加息肉及腺瘤的偵測率。每25次大腸鏡檢多增加一個病人偵測到息肉或腺瘤<sup>17</sup>。

### (二) 虛擬色素內視鏡(Virtual chromoendoscopy)

色素內視鏡在下消化道成功應用，但額外增加噴灑染劑的時間，因此研發出方便的「虛擬色素內視鏡」(virtual chromoendoscopy)，僅需按壓內視鏡上的按鈕即可快速切換至此模式。目前實際臨床應用有三種：窄頻影像(narrow band imaging, NBI)、flexible spectral imaging color enhancement (FICE)、i-scan，以窄頻影像最為廣泛使用<sup>18</sup>。

窄頻影像是以濾光器濾掉紅光，並窄化頻

寬限於藍光400-430 nm及綠光525-555 nm。調整過的光源只能穿透淺層的黏膜，藍光主要被血紅素吸收而凸顯表面微血管的型態，綠光則穿透較深而凸顯較深層的血管。因腫瘤組織增加血管性，改變血管的型態，故窄頻影像可運用於鑑別腫瘤性病變，及預測侵犯深度<sup>18</sup>。

窄頻影像應用於偵測食道及頭頸部表淺型鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)，呈現界線明確的棕色區域，併有不規則的微細血管型態。如果沒有配合擴大內視鏡，評估血管的不規則性有其困難。對頭頸部癌高危險群的篩檢，如有抽菸、喝酒、嚼檳榔的習慣，或有頭頸部、食道癌病史者，窄頻影像的敏感度及正確性皆優於白光內視鏡<sup>19</sup>。Inoue使用擴大窄頻影像觀察食道乳突內微血管環(intrapapillary capillary loops, IPCL)型態，依其擴張、扭曲、管徑改變、形狀變異等預測組織學表現。食道乳突內微血管環若不規則但維持環狀結構(若在非擴大下則呈現棕色上皮)，為黏膜層癌；若環狀結構破壞，而像細樹枝狀，為黏膜肌層(muscularis mucosa)或淺黏膜下層癌；若出現粗藍或綠色血管，為深黏膜下層癌<sup>20</sup>。亞太共識會議中認為，評估表淺型鱗狀細胞癌的水平延伸界限，魯氏碘液色素內視鏡優於窄頻影像<sup>21</sup>。

巴瑞特食道的監測，以往根據西雅圖草案(Seattle protocol)，即每隔1-2公分4個象限做隨機切片，此方法耗時費力。窄頻影像若呈現規則的絨毛樣或腦迴狀黏膜型態、規則的血管，可預測無異生的腸上皮化生；不規則或破壞的黏膜型態、不規則的血管、不正常的血管，可預測高度異生或早期腺癌<sup>22</sup>。一項國際研究，比較窄頻影像合併針對性切片與高解像力白光內視鏡合併隨機切片，兩者偵測異生一樣多，但窄頻影像每位病患的切片數目較少，且偵測較多高度異生所占區域的百分比<sup>23</sup>。統合分析中，窄頻影像診斷高度異生或早期腺癌的敏感度為96%，特異性為94%，結果相當優異<sup>24</sup>。因此巴瑞特食道的監測，窄頻影像可作為廣域「紅旗技術」(wide field red-flag technique)，指引做針對性的切片。

在胃食道逆流疾病(gastroesophageal reflux



disease)，窄頻影像可偵測微小糜爛、血管性增加、食道乳突內微血管環擴張等，改進非糜爛性逆流疾病(non-erosive reflux disease, NERD)微小病變的偵測<sup>25</sup>。

窄頻影像因在胃腔內距離較遠，影像較暗，故不適合作概觀，但對疑似病變處有助於鑑別判斷。擴大窄頻影像下，正常體部黏膜呈現規則排列的腺窩(crypt)，四周圍繞蜂巢狀(honeycomb-like)的上皮下微血管網(network of subepithelial capillaries, SECN)；而竇部的上皮下微血管網呈現線圈狀(coil-shaped)。若有腸上皮化生則呈現山脊狀或絨毛狀的結構，及增加擴張盤繞的微血管。Yao建立早期胃癌的診斷方法，即血管加表面分類系統(vessel plus surface classification system)。分化型早期胃癌有分界線(demarcation line)、上皮下微血管網消失、不規則的微細血管型態、或不規則的微細結構型態；不分化型早期胃癌則呈現螺旋狀不規則的微細血管<sup>26</sup>。運用此分類，診斷早期胃癌的敏感度為95.0%，特異性為96.8%<sup>27</sup>。Kato則使用三條件診斷(triad-based diagnosis)：微細黏膜結構消失、微細血管擴張、微細血管異質性(heterogeneity)。若符合三條件，診斷早期胃癌的敏感度為92.9%，特異性為94.7%，皆優於白光內視鏡<sup>28</sup>。窄頻影像可顯示分化型早期胃癌的邊界，但不分化型早期胃癌可在深層延伸，而表層覆蓋正常上皮，故窄頻影像無法精確呈現腫瘤的界限，也不適合判斷侵犯深度<sup>21</sup>。窄頻影像另有研究運用於幽門螺旋桿菌相關的慢性胃炎、麥麩不耐症(ceeliac disease)等。

簡言之，上消化道腫瘤的診斷，窄頻影像對食道表淺鱗狀細胞癌，可偵測、鑑別、及判斷侵犯深度，對早期胃癌則可鑑別，但無法正確判斷胃及食道癌的邊界。色素內視鏡某些情況仍有用處，如魯氏碘液於鱗狀細胞癌決定邊界、靛卡紅於早期胃癌的偵測及決定邊界。窄頻影像在常規檢查中可取代色素內視鏡，但在最後的診斷及治療的決定仍需色素內視鏡<sup>25</sup>。

統合分析及考科藍資料庫的系統綜述，窄頻影像與傳統大腸鏡比較，腺瘤的偵測率相當<sup>29-31</sup>；雖未能提高偵測率，但可正確鑑別病

變。腺瘤因為微細血管增加管徑及密度，而呈現暗棕色；影像擴大後，呈現規則的網狀微血管及腺凹樣型態(pit-like pattern)。癌症則呈現不規則的微細血管、混亂的血管分布、或受破壞的腺凹樣型態。以高解像力大腸鏡，視需要併用未擴大的窄頻影像或色素內視鏡，對小於10mm的病變，診斷腺瘤的敏感度為94%，特異性為89%。故對於微小息肉可考慮「切除及丟棄」(resect and discard)，不送病理檢查，可能是有效益且安全的策略，但需更多研究驗證<sup>32</sup>。統合分析中，窄頻影像鑑別大腸直腸腫瘤性息肉，敏感度為91.0%-92%，特異性為82.6%-83%<sup>33,34</sup>。經學習後，窄頻影像與色素內視鏡，皆可提高鑑別大腸息肉的正確性<sup>35</sup>。

針對大腸直腸病變，目前有數種窄頻影像的診斷分類，如Sano、Hiroshima、Showa等。日本與歐美組成國際合作團體Colon Tumor NBI Interest Group整合各種分類，發展統一的窄頻影像國際大腸直腸內視鏡分類(NBI international colorectal endoscopic classification, NICE classification)。此乃根據病變顏色、微細血管結構、表面型態這三者做分類。第一型為增生型病變，第二型為腺瘤、黏膜內層或淺黏膜下層癌，第三型為深黏膜下層癌<sup>36</sup>(表三)。此分類可不必使用擴大內視鏡，適於實際臨床應用。以NICE分類為基礎，可引進擴大內視鏡的觀察，更正確地鑑別腺瘤與癌症、及癌症侵犯深度，將來應發展擴大窄頻影像的分類<sup>36</sup>。目前發展新一代的處理器(290及190系列)，以改善窄頻影像較暗的缺點，亦發展電腦輔助系統以預測大腸直腸病變的組織學<sup>18</sup>。

Flexible spectral imaging color enhancement (FICE)，又稱為 optimal band imaging 或 Fujinon intelligent chromoendoscopy。不採用濾光器，而是擷取影像後做數位處理，故不會像窄頻影像般變暗。缺點是惡性病變的微細血管其擴大影像品質不佳。少數研究顯示可幫助偵測早期胃癌及決定其侵犯界限。最近發展藍雷射影像系統(blue laser imaging, BLI system)，可同時克服窄頻影像變暗及FICE無法清楚呈現微細血管的缺點，需臨床驗證其效益<sup>37</sup>。i-scan同樣不採用

濾光器，而做影像後處理。與窄頻影像相同，FICE與i-scan皆未提高大腸直腸息肉的偵測率，但可正確鑑別腫瘤，兩者的技術及應用範圍持續發展中<sup>37,38</sup>。

## 發展中的影像技術

### 一、自體螢光影像 (Autofluorescence imaging, AFI)

以短波長的光源刺激後，內生的螢光團 (fluorophores)，如菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide)、黃素腺嘌呤二核苷酸氫 (flavin adenine dinucleotide-hydrogen)、膠原蛋白 (collagen) 等，會散發出特定波長較長的螢光。腫瘤或正常組織因含有不同量的螢光團，故呈現不同的螢光表現。病變處會呈現出偽色影像 (false-colored image)，即正常綠色背景中出現紫色區域。最近發展出結合白光高解像力、窄頻影像、及自體螢光影像的內視鏡三模式影像 (endoscopic trimodal imaging, ETMI)<sup>39</sup>。

內視鏡三模式影像應用在巴瑞特食道，可使高度異生或早期癌的偵測率由53%提高至90%，但偽陽性高達81%，再輔以窄頻影像則偽陽性可減少至26%<sup>40</sup>。

大腸的研究中，自體螢光影像提高息肉的偵測率達32%，但多數為小於5 mm的息肉<sup>41</sup>。自體螢光影像鑑別大腸直腸腺瘤的能力，與窄

頻影像或白光內視鏡相當或較差，需更多研究釐清<sup>42</sup>。統合分析中，窄頻影像、i-scan、FICE、及共軛焦雷射顯微內視鏡 (confocal laser endomicroscopy, CLE) 診斷腺瘤的能力皆甚佳；自體螢光影像診斷腺瘤的敏感度為86.7%，但特異性只有65.9%<sup>43</sup>。自體螢光影像應用於偵測胃腫瘤，同樣偽陽性偏高。

自體螢光可提高腫瘤的偵測率，有潛力成為「紅旗技術」；但偽陽性太高，無法單獨成為診斷工具。先以白光內視鏡、自體螢光影像做廣域的觀察，再以窄頻影像確診，是未來可行的模式。將來可發展量化分析隨時間的螢光衰退形式，或設計針對病變接受器的螢光顯影劑<sup>39</sup>。

### 二、光譜 (Spectroscopy)

光譜乃基於光與組織的交互作用。組織被光照射後，以反射、吸收、散射、螢光等各種形式，在正常與病變組織表現不同的訊號，呈現量化的數據而非影像<sup>44</sup>。

#### (一) 彈性散射光譜 (Elastic scattering spectroscopy)

白光照射組織後，光線由細胞內緻密的胞器 (如細胞核) 產生等波長的散射，可提供細胞核的大小、光學密度、及擁擠程度。彈性散射光譜曾研究於偵測巴瑞特食道的異生、大腸直腸腺瘤等<sup>44</sup>。

表三：窄頻影像國際大腸直腸內視鏡分類 (NBI international colorectal endoscopic classification, NICE classification)<sup>36</sup>

	第一型	第二型	第三型
顏色	與背景相同或稍淡	相對於背景呈現棕色	相對於背景呈現棕色或暗棕色；可能有散在性較白的區域
血管	未見，或獨立花邊狀的血管跨越病變	粗的棕色血管圍繞白色結構‡	有明顯血管扭曲或喪失血管的區域
表面型態	相同大小的暗點或白點，或均質性的未呈現表面型態	卵圓形、管狀型、或分枝的白色結構‡，周圍有血管圍繞	有扭曲或喪失表面型態的區域
病理診斷	增生性	腺瘤§	深黏膜下層癌 (deep submucosal cancer)

‡ 白色結構可能是腺凹 (pit) 及腺窩開口的上皮 (epithelium of the crypt opening)

§ 第二型包含維也納分類 (Vienna classification) 的第3、4、及淺層5型。在歐美地區，第二型包括所有低度或高度異生 (low grade or high grade dysplasia) 的腺瘤。高度異生在美國包含原位癌 (carcinoma-in-situ) 或黏膜內層癌 (intramucosal carcinoma)；但在日本黏膜內層癌被認為屬於癌症，而非高度異生。某些淺黏膜下層癌 (superficial submucosal cancer) 也可能呈現第二型的窄頻影像。

場域致癌(field carcinogenesis)的理論認為，相同的基因或環境導致整個器官都處於致癌的場域中。器官的非腫瘤部分，雖無組織學的變化，但可能已發生基因或分子的變化。光譜可偵測腫瘤周圍組織最早的變化，如測量直腸的光譜變化，而預測腸道其他部位是否有腫瘤，再決定受否需要進一步做大腸鏡。因此光譜有潛力應用於篩檢或風險的分級，改變大腸直腸癌的篩檢策略<sup>45</sup>。

## (二) 拉曼光譜(Raman spectroscopy)

已知頻率的光線與組織交互作用後，因為分子鍵的振動引起能量轉移而造成波長的偏移，可加以偵測及量化，由此得知組織的特性。此技術提供黏膜組成具特異性的訊息，但受限於必需在大量螢光下才能偵測此微小變化。拉曼光譜曾研究於偵測巴瑞特食道的異生、診斷大腸癌等<sup>44</sup>。

## (三) 螢光光譜(Fluorescence spectroscopy)

原理與自體螢光影像相同。組織以短波長的光源刺激後，內生的螢光團，會散發出特定較長波長的螢光，產生光學指紋(optical fingerprint)，呈現波長與強度的關係<sup>44</sup>。

## 三、共軛焦雷射顯微內視鏡(Confocal laser endomicroscopy, CLE)

靜脈注射或局部噴灑螢光劑後，使用低能量的雷射光，經一小孔照射選定的區域，來自黏膜同一區域的螢光將被偵測到，因此有優異的空間解析度。可呈現擴大至1000倍的灰階影像，類似病理切片，但沒有固定切片造成的人為影響。也可使用螢光偵測細胞或組織的生化及分子特性。有內建式(integrated CLE, iCLE)及探頭式(probe-based CLE, pCLE)兩種。內建式可手動調整欲觀察深度的平面，解析度較好、視野較廣，缺點是沒有窄頻影像或擴大的功能。探頭式經由附屬孔道放入探頭，保有原本內視鏡的功能，如窄頻影像，故可於單次檢查運用多種功能<sup>46,47</sup>。

一個國際多中心的研究，共軛焦雷射顯微內視鏡可提高巴瑞特食道之高度異生或早期癌的偵測率。其敏感度於高解像力白光內視鏡為

34.2%，若加上窄頻影像為45.0%，再加上共軛焦雷射顯微內視鏡可增至75.8%，並可減少約1/3切片的數目<sup>48</sup>。統合分析中，偵測巴瑞特食道之高度異生或早期癌，以病變作分析(per-lesion)的敏感度為68%，特異性為88%；其敏感度仍不理想，無法取代西雅圖草案的做法<sup>49</sup>。至於診斷胃高度異生或表淺型癌，及鑑別大腸直腸腫瘤的能力亦甚佳。也曾研究於食道鱗狀細胞癌、胃幽門螺旋桿菌感染、胃的腸上皮化生、發炎性腸道疾病的監測、膽胰道疾病等<sup>46,47</sup>。

共軛焦雷射顯微內視鏡因觀察區域很小，不適合作為「紅旗技術」，但可作為活體內(in vivo)病理診斷的工具。未來可整合至高解像力內視鏡、色素內視鏡、或虛擬色素內視鏡，發現疑似病變後，再以共軛焦雷射顯微內視鏡做確認。近來也發展進階的病理診斷，如使用表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor)的抗體做免疫組織染色的分子影像。也研究於功能性影像，如通透性、血液灌注、細胞凋亡、或呈現神經網絡，可能用於診斷胃腸道動力疾病<sup>46,47</sup>。

## 四、光學同調斷層掃描(Optical coherence tomography, OCT)

使用紅外光穿透黏膜表層，經由光線的脈衝返回偵測器的時間，可決定深度及產生二維(2-D)影像，類似超音波的橫斷面影像，可用於消化器官腫瘤的發現及分期。其解析度約5-10 μm，已接近光學顯微鏡(1 μm)，但穿透深度較淺約2-3 mm，僅至黏膜下層。可配合都普勒(Doppler)評估血流或新生血管，並進一步發展出三維(3-D)影像<sup>50</sup>。3D光學同調斷層掃描曾研究於巴瑞特食道在燒灼治療後，偵測底層殘存的腸上皮化生組織<sup>51</sup>。目前光學同調斷層掃描於消化道病變之正確性仍不佳，低於一般內視鏡，需進一步發展方能實際臨床應用。

## 五、細胞內視鏡(Endocytoscopy)

以固定的焦距，高倍數的物鏡，將擴大的影像投射至電荷耦合元件而成像。需先行做腸道準備，以N-乙酰基半胱氨酸(N-acetylcysteine)



去除黏液，再以甲基藍、結晶紫(crystal violet)、甲苯胺藍(toluidine blue)等染色。內視鏡接觸染色後的組織，最多放大至1400倍，而得到活體內組織學，如上皮結構的特徵、細胞學的特徵(細胞排列、細胞密度、核大小形狀、核質比例)、血管型態(大小、滲漏、扭曲)等。因使用固定焦距的物鏡，其觀察深度取決於光對不同組織的穿透力(如扁平、柱狀上皮的不同)及組織成分(如發炎、血紅素量)，無法人為改變觀察深度，故無法評估腫瘤侵犯深度。以甲基藍染色有破壞細胞DNA的顧慮<sup>47</sup>。

Inoue的領航研究，偵測食道鱗狀細胞癌的敏感度為83%，特異性為94%，陽性預測值為94%，整體正確性為82%<sup>52</sup>。同一團隊建立細胞內視鏡診斷大腸直腸病變的準則<sup>53</sup>。其他亦研究應用於巴瑞特食道、幽門螺旋桿菌感染、麥麩不耐症等。

## 六、分子影像(Molecular imaging)

以螢光物質接合於特定探針(probe)(如抗體、低分子量胜肽、小段DNA/RNA、奈米粒子等)，再與病變的特定目標結合，如表皮生長因子受體、血管內皮生長因子受體(vascular endothelial growth factor receptor)等，再以光線激發產生螢光，而偵測到病變。病變特定抗原的呈現，也可能應用於調整分子標靶治療(molecular targeted therapy)的策略，而邁向個人化醫療(personalized medicine)的境界<sup>54</sup>。

於大腸直腸腫瘤的研究，使用共軛焦雷射顯微內視鏡，輔以表皮生長因子受體或血管內皮生長因子受體的螢光探針，可指引針對性的切片<sup>55,56</sup>。以治療性的單株抗體為探針，對大腸直腸腫瘤的結合活性愈大，可預測治療的反應愈好<sup>57</sup>。

## 結 論

近年來隨著早期診治的需求，內視鏡影像技術也獲致長足發展。內視鏡影像診斷的理想策略，是先廣區域的篩檢大部分黏膜，再聚焦於可疑處確認其診斷。目前國內的實際做法，一般先以白光內視鏡檢查，可疑處再以窄頻影

像或色素內視鏡判斷其病變屬性，決定後續觀察、切片、內視鏡切除、或外科手術。至於自體螢光影像、共軛焦雷射顯微內視鏡、細胞內視鏡、光學同調斷層掃描、分子影像等，目前仍在發展中，尚未實際應用。未來可能整合數種影像技術為「一體成形」(all-in-one)的內視鏡，而採取「切除及丟棄」(resect and discard)或「診斷及留下」(diagnose-and-leave-in-place)的策略，使診療更具效益。分子影像的持續發展，將達成個人化醫療的境界。期待內視鏡影像技術的進展，使消化道疾病的診療更臻於完善，造福廣大民眾。

## 參考文獻

1. Kiesslich R, Goetz M, Hoffman A, Galle PR. New imaging techniques and opportunities in endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 547-53.
2. Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy* 2006; 38: 690-5.
3. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut* 2011; 60: 485-90.
4. Brown SR, Baraza W. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD006439. doi:10.1002/14651858.
5. Kudo SE, Rene L, John IA, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: S3-47.
6. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 48-53.
7. Wu L, Li P, Wu J, Cao Y, Gao F. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2012; 14: 16-20.
8. Subramanian V, Mannath J, Ragnath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 304-12.
9. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738-45.
10. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer

- screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-89.
11. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259-67.
  12. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003; 52: 24-7.
  13. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1021-8.
  14. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003; 362: 373-4.
  15. Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R, Poller D, Bhandari P. Acetic acid spray is an effective tool for the endoscopic detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 843-7.
  16. Kwon RS, Adler DG, Chand B, et al. ASGE Technology Committee, High-resolution and high-magnification endoscopes. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 399-407.
  17. Subramanian V, Mannath J, Hawkey C J, Ragunath K. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. *Endoscopy* 2011; 43: 499-505.
  18. Venkataraman S, Krish R. Advanced endoscopic Imaging: a review of commercially available technologies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 368-76.
  19. Muto M, Minashi K, Yano T et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1566-72.
  20. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 288-95.
  21. Uedo N, Fujishiro M, Goda K et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc* 2011; 23(Suppl 1): 58-71.
  22. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, ten Kate FJ, Bergman JJ. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 155-66.
  23. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomized controlled trial. *Gut* 2013; 62: 15-21.
  24. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, et al. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010; 42: 351-9.
  25. Rajvinder S, Lee SY, Nimal V, et al. Update on narrow band imaging in disorders of the upper gastrointestinal tract. *Dig Endosc* 2014; 26: 144-53.
  26. Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 462-7.
  27. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrow band imaging is more accurate than conventional white-light Imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 2017-25.
  28. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 523-9.
  29. Dinesen L, Chua TJ, Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 604-11.
  30. Pasha SF, Leighton JA, Das A, et al. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 363-70.
  31. Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008361.doi:10.1002/14651858.
  32. Ignjatovic A, East JE, Suzuki N, Vance M, Guenther T, Saunders BP. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpec Characterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1171-8.
  33. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis J, et al. Narrow band imaging (NBI) to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real-time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut* 2013; 62: 1704-13.
  34. Wu L, Li Y, Li Z, et al. The diagnostic accuracy of narrow-band imaging for the differentiation of neoplastic from non-neoplastic colorectal polyps: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 3-11.
  35. Chang CC, Hsieh CR, Lou HY, et al. Comparative study of conventional colonoscopy, magnifying chromoendoscopy, and magnifying narrow-band imaging systems in the differential diagnosis of small colonic polyps between trainee and experienced endoscopist. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1413-9.
  36. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th annual meeting of the Japan gastroenterological endoscopy society. *Dig Endosc* 2011; 23(Suppl 1): 131-9.
  37. Osawa H, Yamamoto H. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology. *Dig Endosc* 2014; 26(Suppl 1):105-15.
  38. Helmut N, Fujishiro M, Wilcox C, Klaus M. Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. *Dig Endosc* 2014; 26(Suppl 1): 43-51.



39. Wong Kee Song LM, Subhas B, David D, et al. ASGE Technology Committee, Autofluorescence imaging. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 647-50.
40. Curvers WL, Singh R, Wong Kee Song LM, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008; 57: 167-72.
41. Ramsoekh D, Haringsma J, Poley JW, et al. A back-to-back comparison of white light video endoscopy with autofluorescence endoscopy for adenoma detection in high-risk subjects. *Gut* 2010; 59: 785-93.
42. Sato R, Fujiya M, Watari J, et al. The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow-band imaging for differentially diagnosing colon adenoma. *Endoscopy* 2011; 43: 862-8.
43. Linda K, James E, Sanne E, et al. Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1337-47.
44. Roy HK, Backman V. Spectroscopic applications in gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1335-41.
45. Backman V, Roy H K. Light-scattering technologies for field carcinogenesis detection: a modality for endoscopic prescreening. *Gastroenterology* 2011; 140: 35-41.
46. Sanduleanu S, Driessen A, Gomez-Garcia E. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal and pancreatobiliary diseases *Dig Endosc* 2014; 26(Suppl 1): 86-94.
47. Goetz M, Malek NP, Kiesslich R. Microscopic imaging in endoscopy: endomicroscopy and endocytoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 11-8.
48. Sharma P, Meining AR, Coron E et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 465-72.
49. Ashutosh G, Bashir MA, Pramoda K, et al. Utility of confocal laser endomicroscopy in identifying high-grade dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 369-77.
50. Eugen O, Adrian S, Dan IG, et al. Optical coherence tomography and Doppler optical coherence tomography in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 15-20.
51. Zhou C, Tsai TH, Lee HC, et al. Characterization of buried glands before and after radiofrequency ablation by using 3-dimensional optical coherence tomography(with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 32-40.
52. Inoue H, Sasajima K, Kaga M, et al. Endoscopic in vivo evaluation of tissue atypia in the esophagus using a newly designed integrated endocytoscope: a pilot trial. *Endoscopy* 2006; 38: 891-5.
53. Kudo SE, et al. Diagnosis of colorectal lesions with a novel endocytoscopic classification—a pilot study. *Endoscopy* 2011; 43: 869-75.
54. Atreya R, Goetz M. Molecular imaging in gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 704-12.
55. Liu J, Zuo X, Li C, et al. In vivo molecular imaging of epidermal growth factor receptor in patients with colorectal neoplasia using confocal laser endomicroscopy. *Cancer Lett* 2013; 330: 200-7.
56. Foersch S, Kiesslich R, Waldner MJ, et al. Molecular imaging of VEGF in gastrointestinal cancer in vivo using confocal laser endomicroscopy. *Gut* 2010; 59: 1046-55.
57. Goetz M, Hoetker MS, Diken M, Galle PR, Kiesslich R. In vivo molecular imaging with cetuximab, an anti-EGFR antibody, for prediction of response in xenograft models of human colorectal cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 469-77.

# Advanced Imaging Diagnosis in Gastrointestinal Endoscopy

Chun-Chao Chang<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology,  
Department of Internal Medicine, Taipei Medical University Hospital*

*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
College of Medicine, Taipei Medical University*

The imaging technologies of gastrointestinal endoscopy have gained rapid advancement in recent years as the need of early diagnosis. Image-enhanced endoscopy, including chromoendoscopy, high-definition endoscopy, magnifying endoscopy, and narrow band imaging, are now applied in daily practice. The other emerging technologies, such as autofluorescence imaging, spectroscopy, confocal laser endomicroscopy, optical coherence tomography, endocytoscopy, and molecular imaging, are still under research setting. In the future, an “all-in-one” endoscope integrated several technologies will be developed to accomplish complete diagnosis in one procedure. The advance in molecular imaging will move forward the personalized medicine. The continued development of imaging technology in endoscopy will attain perfection in the diagnosis of gastrointestinal diseases. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 133-142)