
厚生科学研究費補助金
(長寿科学総合研究事業) 研究報告書

京都大学大学院医学研究科
消化器病態学講座 千葉 勉

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 11 年 4 月 7 日

厚生大臣 宮下 創平 殿

住 所

フリカナ 千 葉 勉

研究者 氏 名 千葉 勉
(所属施設 京都大学医学研究科)



平成 10 年度厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合 研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 高齢者消化器疾患に対する新しい内視鏡治療法の開発に関する研究 (H10-長寿-035)

国庫補助金精算所要額 : 金 1,600,000円也

- 1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添1のとおり)
- 2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添2のとおり)
- 3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添3のとおり)
- 4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊 行 書 店 名	執筆者氏名
別 紙			

5. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

(作成上の留意事項)

- 1. 「4. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
- 2. その他
 - (1)手書きの場合は、楷書体で記入すること。
 - (2)氏名は、自署又は記名押印で記入すること。
 - (3)日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

別添1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

(作成上の留意事項)

総括研究報告書概要版は、別紙1「総括研究報告書概要版作成要領」に基づき作成すること。

別添2

厚生科学研究費補助金総括研究報告書

(作成上の留意事項)

総括研究報告書は、別紙2「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

別添3

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

(作成上の留意事項)

分担研究報告書は、別紙2「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

高齢者消化器疾患に対する新しい 内視鏡治療法の開発に関する研究

主任研究者 千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 教授）

高齢者の消化管の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除術の適応を拡大する目的で、内視鏡機器および手技に種々の工夫をおこなった。その結果高齢者の早期食道癌、胃癌、大腸癌に対して、内視鏡的切除術の適応の拡大が可能となった。またバーチャル・エンドスコープの画像を改善することによって、内視鏡的切除術の手技のリハーサルがより現実的なものとなった。

[研究組織]

千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 教授）
木下芳一（島根医科大学 教授）

A. 研究目的

高齢者の医療において、消化管の癌は重要な位置を占める。実際、高齢者悪性腫瘍の半数以上は肝および消化管に発症する。癌の治療で最も大切なことは今なお病変の完全切除である。しかし高齢者では心疾患など重篤な基礎疾患を有している例が多いために、開腹手術のリスクが高く、手術を断念せざるを得ない例が少なくない。こうした例に対して、開腹手術をすることなく、内視鏡的に癌を切除する、内視鏡的粘膜切除術（EMR）は高齢者の癌患者にとって大きな福音となっている。しかし、現行の内視鏡的治療には、癌の広がり、深達度によってその適応の限界が存在する。近年この適応を拡大する試みがなされつつあるが、このように適応を拡大しようとするれば、その

手技の安全性は低下する。そこで本研究では、高齢者の消化管早期悪性腫瘍に対する内視鏡的治療の適応を拡大する目的で、その安全性を高めるための機器や手技の工夫をおこなうことを目的とする。

B. 研究方法

1. 早期食道癌

全周性の表層拡大型早期食道癌を一括切除できる新しい吸引チューブを試作した。すなわち、オーバーチューブ式の透明吸引チューブを作成し、先端から1 cmの部分に通電スネアを設置し、これを用いて全周性病変の口側と肛側をカットした後病変部を切除した。さらに本法をイヌを用いて、改良改善を加えた。

2. 早期胃癌

早期胃癌の吸引EMR中に、EMRの深度をモニターするために、EMRチューブの先端部にラジア

ル走査型の超音波ミニチュアプローブを装着した EMR チューブを試作した。これを用いて、吸引 EMR 中に切除の深さをモニターできるか否かを検討した。

3. 早期大腸腫瘍

EMR 施行前に、病変の深達度診断がより正確なものとなるように、超音波内視鏡 (EUS) の改良をおこなう。また多画素内視鏡を用いてその表面構造から深達度の分類が可能かどうかを検討する。さらに小さくて深い病変、逆に浅くて広い病変を切除するための機器の開発をおこなう。

4. バーチャル内視鏡

胃病変のバーチャル画像を、実際の内視鏡的処置をおこなう際の形態により近似したものにするために、種々の量の点滴用脂肪乳剤と平滑筋弛緩剤の組み合わせを検討する。

C. 研究結果

1. 早期食道癌

上記の吸引 EMR 装置を用いて、成犬の食道粘膜全周の長さ 3~4 cm にわたる粘膜の切除が可能であった。吸引粘膜は全周性のスネアに均等に接触し、切開の深さもほぼ均等であった。問題点としては、切除はんこんが全周性にわたるため、術後狭窄をきたすイヌが存在した。しかし 2~3 回のバルーン拡張術によって狭窄はほぼ改善した。

2. 早期胃癌

超音波ミニチュア・プローブを装着した新型 EMR チューブを作成した。本チューブはその先端の外

周からラジアル走査型の超音波プローブが挿入できるようになっており、イヌを用いて検討したところ、吸引された組織の内部構造がよく描出された。このことによつて、吸引の強さを調節でき、粘膜下層の吸引、切除の程度を決定することが可能であった。

3. 早期大腸腫瘍

超音波ミニチュア・プローブの penetration を調節することにより、2, 3 層すなわち粘膜下層への浸潤の程度をより容易に判定可能であった。さらに 85 万画素の拡大電子内視鏡によつても、粘膜下への浸潤をほぼ完全に診断しえた。一方、小さくて深い病変に対して、EMR の範囲を 1 cm 以内にとどめ、その後深めに焼却できる 2 つの電極をもつヒート・プローブを開発した。この方法を 6 例におこなったが、その後腫瘍の残存を認めていない。

また長径 2 cm 以上の広範囲な腫瘍に対して、スネアを工夫し一括切除できる機器を開発した。これを用いて 8 例中 7 例に一括切除が可能であった。

4. バーチャル内視鏡

胃を十分に伸展させて、内視鏡実施中と近似したバーチャル内視鏡立体画像を得るためには、40mg の臭化スコポラミン静脈内投与と、600ml の点滴用脂肪乳化剤を用いることが最適であった。

本法により、少なくとも胃においてはバーチャル内視鏡を用いて EMR のためのリハーサルが可能と考えられた。

D. 考察

高齢者の消化管の早期癌の治療については、開腹手術のリスクが、疾病そのもののリスクを上回る場合がしばしばあること、さらに癌の進展が緩徐であるために、開腹手術の意義が疑問な例があること、などから開腹手術をおこなわないで、病変の完全切除を目指す、内視鏡的治療が極めて有用である。

現在、特に内視鏡的粘膜切除術（EMR）については、その病変の広さ、深さを中心に適応が設定されているが、今回その適応を安全に拡大するために種々の工夫をおこなった。

その結果早期食道癌では、全周性のスネアを透明吸引チューブに装着することによって、長さ3～4 cmの全周性の病変の切除が可能であると考えられた。一方早期胃癌においては、ラジアル走査型超音波ミニチュアプローブを吸引チューブに装置することによって、吸引切除の範囲をデュアルタイムにモニターしながら、EMRをおこなうことが可能となった。その結果、従来適応とはならなかった粘膜下浸潤のある胃癌も、より安全に切除が可能となるものと考えられた。

また早期大腸癌においては、ミニチュア超音波プローブ、多画素拡大電子内視鏡の開発、工夫によって粘膜下浸潤の程度をより正確に判定することが可能となった。その結果、粘膜下浸潤が一部ある例についても、基本的にEMRの適応になると考えられた。また一

部深く浸潤している例、また浅くても広範囲な病変についても機器および手技を工夫することで切除可能例が増加すると思われた。

このように高齢者の早期の消化管の癌については、従来の適応限界とされている広さ、深達度を越えていても、今後症例によっては、EMRの適応となる例が増加するものと期待される。しかしながらこの際、不完全切除はともかくとして、穿孔など、開腹手術を余儀なくされるような合併症は絶対に回避されるべきである。この点今後、適応を拡大するのに付随してその安全性の向上についてもさらなる工夫が必要であると考えられた。

D. 結論

1. 高齢者の消化管の早期癌に対する内視鏡的治療の適応を拡大するために、種々の工夫をおこなった。
2. 全周性の早期食道癌に対して、先端近くに全周性の通電スネアを装着した透明吸引チューブを開発した。これを用いて全周性病変の口側と肛側を通電によりカットした後、病変を吸引切除することが可能となった。
3. ラジアル走査型のミニチュア超音波プローブを装着した吸引チューブを開発した。これを用いて、吸引時にリアルタイムに吸引された部位の超音波画像を得ることが可能となり、粘膜下浸潤のある病変も安全に切除が可能となった。
4. ミニチュア超音波内視鏡、高画素拡大電子内視鏡を用いて早期大腸癌の特に粘膜下への深達度が的確

に判定可能となった。また小さくて深い、また浅くて広い腫瘍に対して特異的な粘膜切除術を開発した。

5. 上記の方法を用いることによって、高齢者の消化管の早期癌では、一部粘膜下に浸潤のある例、2 cm以上の広範囲な例についても粘膜切除術の適応になり得ると考えられた。
6. バーチャル内視鏡画像を得る際に平滑筋弛緩剤と点滴用脂肪乳剤の量を工夫することによって、内視鏡的治療時により近似した像を得ることが可能であった。これを用いて今後、治療に対するリハーサルをおこないうるものと期待される。

大腸内視鏡治療法の開発

千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 教授）

研究要旨 高齢者に対する大腸内視鏡治療では、超音波内視鏡、および 85 万画素拡大電子内視鏡を用いた表面構造の観察によって、粘膜下の浸潤の有無と程度をほぼ完全に診断しえた。その結果粘膜切除術の方法を工夫することによって、一部粘膜下に浸潤した例の大半を内視鏡的に治療することが可能であった。

以上のように高齢者大腸腫瘍の粘膜切除術は、一部粘膜下浸潤のある例に対してもその適応拡大が可能である。

キーワード：大腸腺腫、早期大腸癌、超音波内視鏡、多画素拡大電子内視鏡

A.研究目的

高齢者では消化管癌、特に胃癌、大腸癌の罹患率が多いが、中でも大腸癌は食事や生活習慣の欧米化に伴って、わが国では急速に増加しつつある。しかし高齢者では心疾患などの基礎疾患が多いため、手術のリスクが疾病のリスクそのものよりも高い場合が少なくない。こうした例に開腹手術をすることなく、内視鏡的に癌部を切除する内視鏡的治療法は、高齢者にとっては、生存率を上昇させるのみならず、術中術後の QOL を高める意味でも極めて有用である。

我々は今までの本研究で、大腸の内視鏡的治療（粘膜切除術やポリペクトミー）の適応範囲を高齢者において拡大できる可能性を探ってきた。そしてそのために内視鏡機器やそれを用いた手技の工夫を行い、さらにそれらを用いて内視鏡治療の適応の拡大が可能で

あることを示した。

そこで今回の研究ではその際の安全性をより高めるために、大腸内視鏡治療の機器の開発・改良をおこない、また手技の改善をおこなうことを目的とした。

B.研究方法

1. 大腸腺腫や早期大腸癌の内視鏡的粘膜切除術（EMR）やポリペクトミーをおこなう前に、その深達度がより正確にわかるような超音波内視鏡機器（EUS）の改良を行う。
2. 上記の機器を用いて、EUS パターンを治療に則して体系化する。
3. 内視鏡と EUS による像の対比を行い、内視鏡像から、その深達度が類推できるか否かを検討する。
4. 一方、小さくて深い腫瘍を切除する機器と、逆に広くて浅い病変を切除する機器を開発して実際の治

療に応用し、その有用性を検討する。

C. 研究結果

1. 大腸腫瘍の深達度をより正確に診断するための超音波内視鏡の開発

大腸腫瘍の内視鏡的治療の適応は、基本的には腫瘍が粘膜内にとどまっている場合である。そこで、超音波内視鏡における粘膜筋板と粘膜下層を示す第2層と第3層が、より明確に区別できるような画像を得るために種々の工夫を行った。その結果、まず従来の専用機よりもミニチュア式のプローブを用いたほうが、2層、3層の分離がより明瞭になることが判明した。また超音波の penetration を種々調節した結果、その penetration が第4、5層に達せず、これらの2層の分離がやや不十分であるほうが第2層、3層の分離がより明らかになることが認められた。

2. 超音波内視鏡 (EUS) による大腸腫瘍のパターン化の試み

超音波内視鏡 (EUS) 像の第2、3層に照準をあてて、そのパターン化をおこない、粘膜切除術の成績および予後とを比較した。まず EUS パターンを (A) 2層にとどまる群 (20例)、(B) 2層と3層の境界部に腫瘍が一部 (腫瘍の広がり の 20%以下) 接している群 (18例)、(C) 2層と3層の境界部に腫瘍が広範囲に接している群 (16例)、(D) 腫瘍の一部 (腫瘍の広がり の 20%以下) が第3層に達している群 (6例)、(E) 腫瘍が広範囲に第3層に達している群 (5例) の5群に分けた。

これらの症例に粘膜切除術 (EMR) をおこない、その断端部を切除標本から検索した。その結果、A, B, C, Dで

は全例断端に腫瘍は存在せず、完全切除がおこなわれた。一方 E 群では2/5例で断端に腫瘍が残存していたため、その後ヒートプローブにより焼却術をおこなった。その結果、3ヶ月～2年6ヶ月の経過観察で、全例で再発を認めていない。

3. 内視鏡と EUS 像の対比

上記の EMR 例の EUS 像と内視鏡像を対比した。まず新しい 85万画素の拡大電子内視鏡を用いて、大腸腫瘍の表面構造を S 型、I 型、H 型さらにこれらに分類できない irregular 型に分類した。その結果 S 型の 4%、irregular 型の 100% に粘膜下 (sm) 浸潤を認めたが、H 型には sm 浸潤例は1例も認めなかった。この結果に基づいて上記の EMR 例について EUS 像と比較したが、A, B, C, D, E 群それぞれについて内視鏡的な正診率は 100, 100, 87.5, 83.3, 100% であり、十分満足のいくものであった。

4. 新しい粘膜切除機器の開発

小さくて深い病変に対して、EMR の範囲を 1 cm 以内にとどめ、さらに EMR 後に深めに焼却できるヒート・プローブを開発した。本法ではプローブを2つ使い、一方を EMR 後の露出面から、EUS の結果に基づいて数 mm の深さに刺入し、2～3分間通電して焼却した。この方法を用いて、上記 D 群の (別の症例) 6例に対して施行したが、その後の生検では腫瘍残存を認めていない。

一方、長径 2cm 以上の広範囲な腫瘍に対して、スネアを色々工夫し、一括切除できる機器を開発した。その結果、8例におこなったうち、7例において一括切除が可能であり、分割切除を行った1例を含めて、腫瘍の完全

切除が行われた。

D. 考察

今回の検討の結果、まず超音波内視鏡のミニチュア・プローブを用いて、その超音波の penetration の至適部位を工夫することによって、特に2層と3層を中心とした腫瘍の浸潤度がより明確に観察できるようになった。すなわち一部3層に浸潤している例を100%完全に正診しえた。そして、これらの例では、100%内視鏡による完全切除が可能であった。一方、新しい85万画素拡大電子内視鏡を用いて、表面構造の検討を行った結果、上記の一部粘膜下浸潤した例(D群)を83.3%の正診率で診断しえた。このように2,3層に照準をあてた超音波内視鏡と拡大内視鏡を用いることによって、腫瘍の一部が粘膜下に浸潤している例を的確に診断することが可能となった。

そこでこれらの例に従来の方法でスネアによってEMRを行った結果、粘膜下に広範囲に浸潤した例では、一部の例で断端に腫瘍の残存が見られたが、一部のみ浸潤した例では、全例完全切除が可能であった。したがって、上記の方法によって、より正確な診断がおこなわれた場合には、一部の粘膜下に浸潤のある例でもEMRの適応になると考えられた。

つぎに、小さな病変で深く浸潤している例、逆に浅いが腫瘍が広範囲な例に対しても機器および手技の工夫をおこなった。その結果スネアとヒート・プローブを工夫することによって、粘膜下浸潤が深くて小さな腫瘍、逆に2cm以上の粘膜内にとどまっている腫瘍に対しては、安全に完全切除が可能であることが明らかとなった。

先に述べたように高齢者の大腸腫瘍では、種々の基礎疾患を有しているために、開腹手術のリスクが高く切除不十分な例がしばしば存在する。また高齢者では腫瘍の進展が緩徐なために、開腹手術をすることの意義が疑問な例も多く存在する。このため内視鏡的な治療は、非高齢者では適応とならない例に対しても、その適応を拡大することが十分考慮される。

以上、今回の研究の結果、2cm以上の広範囲な例、さらに一部粘膜下浸潤のある例に対しても、その診断能を高め、かつ機器や手技を工夫することによって、完全にかつ安全に切除が可能であることが判明した。このようにこれらの検査法や治療手技は、高齢者大腸腫瘍の治療成績及び予後を高め、かつ術中術後の患者のQOLを向上させるのに大いに貢献するものと期待される。

E. 結論

1. 超音波内視鏡(EUS)において、第2,3層の分離をより鮮明に行うことにより、大腸腫瘍の粘膜下(sm)浸潤の診断が、より正確なものとなった。
2. 上記EUS像をパターン化した結果、第3層に一部(20%)のみ浸潤している例では全例腫瘍の完全切除が可能であった。
3. 85万画素の新しい拡大電子内視鏡を用いることによって、上記の例の深達度がほぼ診断可能であった。
4. 小さくて深い、あるいは浅くて広い大腸腫瘍に対して、特異的な粘膜切除術を工夫した。
5. 上記の方法を用いることによって、

高齢者の大腸腫瘍では、一部粘膜下に浸潤のある例、2 cm以上の広範囲の例においても、粘膜切除術の適応になり得ると思われた。

F.研究発表

論文発表

1. H.Nakase, T.Itani, T.Chiba, et al.
Transient protein-losing enteropathy associated with cytomegalovirus infection in a non-compromised host.
Am. J. Gastroenterol. 93:1005-1006, 1998.
2. S.Waki, Y.Kinoshita, T.Chiba et al.
Effect of aging on gastrin receptor gene expression in rat stomach.
Peptides 19:225-229, 1998.
3. Y.Kinoshita, T.Fujimori, T.Chiba.
Gastric MALToma with M proteins in serum and gastric juice.
Gastroenterology 114:1353-1354, 1998.
4. T.Kusaka, T.Fujimoti, T.Chiba, et al.
Clinical implication of BAH method in colorectal tumors..
Acta. Endoscopica 28:123-129, 1998.
5. K.Okazaki, T.Chiba, K.Hajiro.
Downregulation of gastric mucin gene expression and its biosynthesis by dexamethasone in the human.
J. Clin. Gastroenterol. 27:S91-S96, 1998.
6. Y.Kinoshita, H.Nakata, T.Chiba, et al.
Comparison of the signal transduction pathways activated by gastrin in enterochromaffin-like and parietal cells.
Gastroenterology 115:93-100, 1998.
7. T.Maekawa, Y.Kinoshita, T.Chiba, et al.
Relationship between severity and symptoms of reflux esophagitis in elderly patients in Japan.
J. Gastroenterol. Hepatol. 13:927-930, 1998.
8. T.Kusaka, Y.Sano, T.Chiba, et al.
A huge polypoid type early gastric neuroendocrine cell carcinoma.
Digestive Endoscopy 10:236-239, 1998.
9. H.Fukui, Y.Kinoshita, T.Chiba, et al.
Reg protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats.
Gastroenterology 115:1483-1493, 1998.
10. T.Watanabe, S.Tomita, T.Chiba, et al.
Detection of *Helicobacter pylori* gene by means of immunomagnetic separation-based polymerase chain reaction in feces.
Scand. J. Gastroenterol. 33:1140-1143, 1998.
11. T.Maekawa, Y.Kinoshita, T.Chiba, et al.
Reciprocal changes in progression of gastric MALT lymphoma and pancreatic somatostatinoma.
Am. J. Med. 105:539-541, 1998.
12. 河南智晴、岡崎和一、千葉 勉.
大腸表面微細観察の意義と未来.
大腸の臨床分離学 形態診断と遺伝子診断. 藤盛孝博編. メディカルレビュー社. 18-24, 1998.
13. 岡田明彦、千葉 勉. 健康成人および逆流性食道炎患者の訴える「むねやけ」についての検討.
薬理と治療 26:7-13, 1998.
14. 梶山 徹、千葉 勉.
老年者の腸. 老化と疾患.
11:183-189, 1998.
15. 梶山 徹、千葉 勉.
消化管疾患. カレントセラピー
16:67-74, 1998.

16. 千葉 勉.
高齢者の食道疾患. 日本老年医学
学会雑誌. 35:658-661, 1998.
17. 千葉 勉. 消化器疾患 4.1.消化
器系の加齢変化と高齢者における
消化器疾患の特徴. 新老年学.
折茂 肇編. 東京大学出版会.
727, 1999.

学会発表

1. 中田裕久、横野浩一、千葉 勉、
馬場久光.
ヒト大腸がん細胞におけるガスト
リン遺伝子転写に及ぼす Ras の影
響. 第 84 回日本消化器病学会総
会. 1998
2. 近藤陽子、有井滋樹、石上俊一、
古谷正晴、小野寺久、今村正之、
千葉 勉.
大腸癌における VEGF 発現の開発
としての意義. 第 84 回日本消化
器病学会総会. 1998
3. 中村武史、小西康弘、小林恭子、
岡崎和一、森安史典、千葉 勉.
超音波内視鏡による食道静脈瘤再
発の検討－食道胃静脈瘤の超音波
内視鏡記載基準（試案）による検
討－. 第 71 回日本超音波医学会
学術集会. 1998
4. 千葉 勉.
高齢者疾患の病態と治療.
第 40 回日本老年医学界学術集会
1998
5. 千葉 勉.
消化管カルチノイド腫瘍に対する
新しい考え方－特に胃カルチノイ
ド腫瘍について－
第 11 回日本消化器病学会教育講
演会. 1998.

バーチャル内視鏡を用いた高齢者消化器疾患 に対する新しい内視鏡治療法の開発

木下芳一（島根医科大学医学部内科学講座内科学第二 教授）

高齢者の消化管の悪性腫瘍の内視鏡的切除を安全にかつ確実に行うために、新しい EMR チューブの試作を行った。新しいチューブは広範な食道病変の切除および切除深度の判定に有用で、内視鏡治療をより安全に行いえるものとなることが期待された。また、内視鏡治療中の実像に近いバーチャル内視鏡像を得るための CT 撮影上のテクニックを開発した。

A.研究目的

以下の3つの項目の開発研究を行うことを目的とする。

1. 食道早期癌は深達度は浅いが全周性に広く進展した表層拡大型の形態を示す例が多いことが知られている。従来このような例には病変部を数回にわけて分割切除する手技が行なわれていたが、切除病変部粘膜が分割されるために完全切除であることを判定することが困難であった。そこで全周性の表層拡大型早期癌を分割することなく one cut で一括切除する方法を開発する。

2. 早期胃癌の吸引 EMR 治療は、その手技の簡便さのために広く用いられているが、粘膜切除の深さが深くなる傾向にあり、手技に伴う穿孔例が数多く報告されている。そこで本研究では、吸引 EMR 中に、その深さをリアルタイムでモニターしながら EMR を行い穿孔のない安全な吸引 EMR を行うことができる方法の開発を行う。

3. 私共の研究グループは、CT を用いたバーチャル内視鏡画像をもとに作製されたモデルが内視鏡治療のリハーサル用として用いられることを報告してきた。ところがバーチャル内視鏡で得られた画像と実際に

内視鏡を消化管内に挿入し、大量の空気にて消化管を拡張させた場合の消化管内の様相が必ずしも一致していないことが問題となった。そこで、今回の研究では消化管を十分に拡張させ内視鏡処置中の実際の様相に近いバーチャル内視鏡画像を得るための方法を研究開発する。

B.研究方法

1. 全周性の表層拡大型の食道早期癌を切除する目的で新しい吸引チューブを試作した。試作したチューブは、透明な円筒型でありその内部に内視鏡が挿入できるオーバーチューブとした。チューブの先端より 1cm の部位にチューブの外周に沿ってスネア電極を巻き付け通電が可能なものとした。本チューブを内視鏡に装置した後、内視鏡を挿入し、病変の肛側と口側に全周性に粘膜下層に生理食塩水を局注した。その後生理食塩水注入部にチューブの外周に沿って装置した電極を接触させ、吸引することによって食道粘膜を電極に密着させ全周性の粘膜 cut を行う。このようにすることによって病変の肛側と口側の全周性の粘膜に切開を入れる。その後に切開部の中央部

(病変部)を吸引することによって病変部粘膜を吸引回収する。

このような方法での食道粘膜切除の有用性をイヌを用いて検討した。

2. 早期胃癌の吸引 EMR 中に、EMR の深度をモニターする目的で、EMR チューブの先端部にラジアル走査型の超音波ミニチュアプローブを装着した EMR チューブを試作した。このチューブを用いてイヌの胃粘膜の EMR を行い粘膜切除の深さをモニターすることが可能であるか否かを検討した。

3. バーチャル内視鏡で得られた胃病変の立体画像を実際の内視鏡的処置を行う場合の形態と近似したものにするため、種々の量の点滴用脂肪乳剤と消化管の平滑筋弛緩剤との組み合わせを検討し、胃壁を十分に伸展できる方法を考案した。

C.研究結果

1. 食道粘膜広範切除用の新吸引 EMR チューブを用いてイヌの食道壁の、全周性の長さ3-4 cm にわたる粘膜を切除することが可能であった。食道粘膜は、EMR チューブ上のスネアに比較的均等に接触し、切除粘膜切片も部位によってその切除深度に大きな差異は認められなかった。一方、粘膜切除にはスネアの食道粘膜への接触面積が大きくなるため通電時間が長くなり切除組織および残存食道粘膜への burning 効果が大きかった。さらに全周性の切除を行うため、切除後に癒痕の形成とともに食道狭窄をきたすイヌが多く、術後のバルーン拡張が頻回に必要となる点が問題であった。

2. 超音波診断用ミニチュアプローブを装置した胃粘膜用の新型 EMR チューブを作製した。本チューブは、その先端の外周の1カ所に開口部を有し、この部分から

EMR チューブの長軸と同方向に装置したラジアル走査型の超音波プローブで EMR チューブ内に吸引された組織の内部構造を判定できるようにした。

イヌの胃粘膜に EMR チューブを接着させ吸引を行うと、吸引を行っている間はチューブ内に吸引された胃粘膜の層構造を超音波にて描出することは可能であった。本法により EMR チューブ内に粘膜下層までの組織が吸引されているか、筋層の一部までが吸引されているかを判定することは、これらの2つの層の超音波上の構造が全く異なるため容易であった。一方、スネアリングを行いスネアを絞って絞扼していくと、組織とプローブの間に間隙が生じるため超音波画像は得られなくなり、通電切除中に超音波画像を得ることは困難であった。

3. 胃を十分に伸展して、内視鏡実施中と近似したバーチャル内視鏡立体像を得るためには、臭化ブチルスコポラミン40 mg を静脈内投与し、600 ml の点滴用脂肪乳剤を内服することが必要であった。さらに病変が胃体部に存在する場合は、仰臥位で、胃前庭部に存在する場合は右下側臥位で撮影された CT 画像から得られたバーチャル内視鏡立体画像が実際の内視鏡処置中の画像に近かった。

D.考察、E.結論

高齢者への内視鏡治療の適応の拡大をめざして、2種の EMR チューブの試作を行い、従来のチューブに比較して安全に、短時間で粘膜切除の処置が行えることが確認できた。さらに、バーチャル内視鏡を用いた立体画像による内視鏡治療支援システムには、撮影体位と、経口的陰性造影剤の投与量を工夫する必要があることが明らかとなった。

F.引用文献

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Hassan S, Kinoshita Y, et al., Expression of the proto-oncogene c-kit and its ligand stem cell factor (SCF) in gastric carcinoma cell lines, *Dig. Dis. Sci.*, 43: 8-14, 1998
- 2) Kinoshita Y, Hassan S, et al, Increased hepatocyte growth factor content in rat stomach during omeprazole treatment, *Digestion*, 59: 102-109, 1998
- 3) Okada A, Kinoshita Y, et al, Rat gastric mucosal cells express ICAM-1 and proinflammatory cytokines during indomethacin induced mucosal injury, *J Lab Clin Med.*, 131: 538-547, 1998
- 4) Hassan S, Kinoshita Y, et al, Geranylgeranylacetone (GGA), an antiulcer drug, stimulates hexosamine production in a rat gastric mucosal cell line through binding to a specific cytosolic protein, *J. Gastroenterol Hepatol*, 13: 809-815, 1998
- 5) Maekawa T, Kinoshita Y, et al, Relation between severity and symptoms of reflux esophagitis in elderly patients in Japan, *J. Gastroenterol Hepatol*, 13: 927-930, 1998
- 6) Kinoshita Y, Fujimori T, et al, Gastric MALToma with M proteins in serum and gastric juice, *Gastroenterology*, 114: 1353-1354, 1998
- 7) Maekawa T, Kinoshita Y, et al, Presence of atrial natriuretic peptide in rat thyroid medullary carcinoma cell line rMTC6-23, *Acta Oncologica*, 37: 500-502, 1998
- 8) 木下芳一, 足立経一, 逆流性食道炎とは?, *日本薬剤師会雑誌*, 50: 281-287, 1998
- 9) 木下芳一, 足立経一, 1. 症候検査値から診断へ(内分泌疾患) 6. 消化器症状, *内科学会雑誌*, 87: 1023-1027, 1998
- 10) 石原俊治, 木下芳一, 講座. 免疫組織学 第12回 感染ウイルスの検出法, *GI Research*, 6: 306-310, 1998
- 11) 足立経一, 木下芳一, 大腸癌検診, *臨床と研究*, 75: 1776-1780, 1998
- 12) 数森秀章, 木下芳一, 胃炎, 胃潰瘍, 胃癌における酸分泌, *医学のあゆみ*, 186: 553-556, 1998
- 13) 勝部知子, 足立経一, 木下芳一, 逆流性食道炎と食生活のかかわり, In: 逆流性食道炎-新しい視点-(浅香正博編), ヘルス出版, 東京, 1998, pp35-pp44
- 14) 岸清彦, 千葉勉, 木下芳一, ペプシノーゲンの増殖因子としての検討, *Prog. Med.*, 18: 2128-2132, 1998
- 15) 足立経一, 木下芳一, 食道疾患研究の新しい展開. Barrett 食道の病態と発癌, *G. I. Research*, 6: 445-450, 1998
- 16) Matsushima Y, Kinoshita Y, et al, Augmentation of water-immersion-stress induced gastric mucosal lesions in BALB/c mice infected with *Helicobacter felis*, *Digestion*, 60: 34-40, 1999
- 17) Okuda S, Kinoshita Y, et al, Fetal liver cirrhosis and esophageal variceal hemorrhage in a patient with type 1 glycogen storage disease, *Internal Medicine*, 37: 1055-1057, 1998
- 18) Kinoshita Y, Nakata H, et al, Comparison of the signal transduction pathways activated by gastrin in Enterochromaffin-like and parietal cells, *Gastroenterology*, 115: 93-100, 1998
- 19) Maekawa T, Kinoshita Y, et al, Reciprocal changes in progression of gastric MALT lymphoma and pancreatic somatostatinoma, *Am J Med*, 105: 539-541, 1998

- 20) Fukui H, Kinoshita Y, et al, Reg protein way mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats, Gastroenterology, 115: 1483-1493, 1998
- 21) Tanaka S, Kinoshita Y, et al, Laparoscopic fenestration in combination with ethanol sclerotherapy prevents a recurrence of symptomatic giant liver cyst, Surg Laparosc Endosc, 8: 453-456, 1998
- 22) Kazumori H, Kinoshita Y, et al, Primary sclerosing pancreatitis and cholangitis, International Journal of Pancreatology, 24: 123-127, 1998
- 23) 足立経一, 木下芳一, 進行胃癌の内視鏡診断, からだの科学, 205 : 47-51, 1999

様式A(4)

厚生科学研究費補助金研究報告書

厚生大臣 宮下 創平 殿

平成 11 年 4 月 7 日

〒606-8394

住 所 京都市左京区聖護院東寺領町2-301

フリガナ チバ ユツム

研究者 氏 名 千葉 勉

(所属施設 京都大学医学研究科)



平成 10 年度厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合 研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 高齢者消化器疾患に対する新しい内視鏡治療法の開発に関する研究 (H10-長寿-035)

国庫補助金精算所要額 : 金 1,600,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添1のとおり)
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添2のとおり)
3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
別紙			

5. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

(作成上の留意事項)

1. 「4. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. その他
 - (1) 手書きの場合は、楷書体で記入すること。
 - (2) 氏名は、自署又は記名押印で記入すること。
 - (3) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

別添1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

(作成上の留意事項)

総括研究報告書概要版は、別紙1「総括研究報告書概要版作成要領」に基づき作成すること。

別添2

厚生科学研究費補助金総括研究報告書

(作成上の留意事項)

総括研究報告書は、別紙2「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

別添3

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

(作成上の留意事項)

分担研究報告書は、別紙2「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

高齢者消化器疾患に対する新しい 内視鏡治療法の開発に関する研究

主任研究者 千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 教授）

高齢者の消化管の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除術の適応を拡大する目的で、内視鏡機器および手技に種々の工夫をおこなった。その結果高齢者の早期食道癌、胃癌、大腸癌に対して、内視鏡的切除術の適応の拡大が可能となった。またバーチャル・エンドスコープの画像を改善することによって、内視鏡的切除術の手技のリハーサルがより現実的なものとなった。

[研究組織]

千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 教授）
木下芳一（島根医科大学 教授）

A. 研究目的

高齢者の医療において、消化管の癌は重要な位置を占める。実際、高齢者悪性腫瘍の半数以上は肝および消化管に発症する。癌の治療で最も大切なことは今なお病変の完全切除である。しかし高齢者では心疾患など重篤な基礎疾患を有している例が多いために、開腹手術のリスクが高く、手術を断念せざるを得ない例が少なくない。こうした例に対して、開腹手術をすることなく、内視鏡的に癌を切除する、内視鏡的粘膜切除術（EMR）は高齢者の癌患者にとって大きな福音となっている。しかし、現行の内視鏡的治療には、癌の広がり、深達度によってその適応の限界が存在する。近年この適応を拡大する試みがなされつつあるが、このように適応を拡大しようとするれば、その

手技の安全性は低下する。そこで本研究では、高齢者の消化管早期悪性腫瘍に対する内視鏡的治療の適応を拡大する目的で、その安全性を高めるための機器や手技の工夫をおこなうことを目的とする。

B. 研究方法

1. 早期食道癌

全周性の表層拡大型早期食道癌を一括切除できる新しい吸引チューブを試作した。すなわち、オーバーチューブ式の透明吸引チューブを作成し、先端から1 cmの部分に通電スネアを設置し、これを用いて全周性病変の口側と肛側をカットした後病変部を切除した。さらに本法をイヌを用いて、改良改善を加えた。

2. 早期胃癌

早期胃癌の吸引EMR中に、EMRの深度をモニターするために、EMRチューブの先端部にラジエ

ル走査型の超音波ミニチュアプローブを装着した EMR チューブを試作した。これを用いて、吸引 EMR 中に切除の深さをモニターできるか否かを検討した。

3. 早期大腸腫瘍

EMR 施行前に、病変の深達度診断がより正確なものとなるように、超音波内視鏡 (EUS) の改良をおこなう。また多画素内視鏡を用いてその表面構造から深達度の分類が可能かどうかを検討する。さらに小さくて深い病変、逆に浅くて広い病変を切除するための機器の開発をおこなう。

4. バーチャル内視鏡

胃病変のバーチャル画像を、実際の内視鏡的処置をおこなう際の形態により近似したものにするために、種々の量の点滴用脂肪乳剤と平滑筋弛緩剤の組み合わせを検討する。

C. 研究結果

1. 早期食道癌

上記の吸引 EMR 装置を用いて、成犬の食道粘膜全周の長さ 3~4 cm にわたる粘膜の切除が可能であった。吸引粘膜は全周性のスネアに均等に接触し、切開の深さもほぼ均等であった。問題点としては、切除はんこんが全周性にわたるため、術後狭窄をきたすイヌが存在した。しかし 2~3 回のバルーン拡張術によって狭窄はほぼ改善した。

2. 早期胃癌

超音波ミニチュア・プローブを装着した新型 EMR チューブを作成した。本チューブはその先端の外

周からラジアル走査型の超音波プローブが挿入できるようになっており、イヌを用いて検討したところ、吸引された組織の内部構造がよく描出された。このことよって、吸引の強さを調節でき、粘膜下層の吸引、切除の程度を決定することが可能であった。

3. 早期大腸腫瘍

超音波ミニチュア・プローブの penetration を調節することにより、2, 3 層すなわち粘膜下層への浸潤の程度をより容易に判定可能であった。さらに 85 万画素の拡大電子内視鏡によっても、粘膜下への浸潤をほぼ完全に診断しえた。一方、小さくて深い病変に対して、EMR の範囲を 1 cm 以内にとどめ、その後深めに焼却できる 2 つの電極をもつヒート・プローブを開発した。この方法を 6 例におこなったが、その後腫瘍の残存を認めていない。

また長径 2 cm 以上の広範囲な腫瘍に対して、スネアを工夫し一括切除できる機器を開発した。これを用いて 8 例中 7 例に一括切除が可能であった。

4. バーチャル内視鏡

胃を十分に伸展させて、内視鏡実施中と近似したバーチャル内視鏡立体画像を得るためには、40mg の臭化スコポラミン静脈内投与と、600ml の点滴用脂肪乳化剤を用いることが最適であった。

本法により、少なくとも胃においてはバーチャル内視鏡を用いて EMR のためのリハーサルが可能と考えられた。

D.考察

高齢者の消化管の早期癌の治療については、開腹手術のリスクが、疾病そのもののリスクを上回る場合がしばしばあること、さらに癌の進展が緩徐であるために、開腹手術の意義が疑問な例があること、などから開腹手術をおこなわないで、病変の完全切除を目指す、内視鏡的治療が極めて有用である。

現在、特に内視鏡的粘膜切除術（EMR）については、その病変の広さ、深さを中心に適応が設定されているが、今回その適応を安全に拡大するために種々の工夫をおこなった。

その結果早期食道癌では、全周性のスネアを透明吸引チューブに装着することによって、長さ3～4 cmの全周性の病変の切除が可能であると考えられた。一方早期胃癌においては、ラジアル走査型超音波ミニチュアプローブを吸引チューブに装置することによって、吸引切除の範囲をデュアルタイムにモニターしながら、EMRをおこなうことが可能となった。その結果、従来適応とはならなかった粘膜下浸潤のある胃癌も、より安全に切除が可能となるものと考えられた。

また早期大腸癌においては、ミニチュア超音波プローブ、多画素拡大電子内視鏡の開発、工夫によって粘膜下浸潤の程度をより正確に判定することが可能となった。その結果、粘膜下浸潤が一部ある例についても、基本的にEMRの適応になると考えられた。また一

部深く浸潤している例、また浅くても広範囲な病変についても機器および手技を工夫することで切除可能例が増加すると思われた。

このように高齢者の早期の消化管の癌については、従来の適応限界とされている広さ、深達度を越えていても、今後症例によっては、EMRの適応となる例が増加するものと期待される。しかしながらこの際、不完全切除はともかくとして、穿孔など、開腹手術を余儀なくされるような合併症は絶対に回避されるべきである。この点今後、適応を拡大するのに付随してその安全性の向上についてもさらなる工夫が必要であると考えられた。

D.結論

1. 高齢者の消化管の早期癌に対する内視鏡的治療の適応を拡大するために、種々の工夫をおこなった。
2. 全周性の早期食道癌に対して、先端近くに全周性の通電スネアを装着した透明吸引チューブを開発した。これを用いて全周性病変の口側と肛側を通電によりカットした後、病変を吸引切除することが可能となった。
3. ラジアル走査型のミニチュア超音波プローブを装着した吸引チューブを開発した。これを用いて、吸引時にリアルタイムに吸引された部位の超音波画像を得ることが可能となり、粘膜下浸潤のある病変も安全に切除が可能となった。
4. ミニチュア超音波内視鏡、高画素拡大電子内視鏡を用いて早期大腸癌の特に粘膜下への深達度が的確

に判定可能となった。また小さくて深い、また浅くて広い腫瘍に対して特異的な粘膜切除術を開発した。

5. 上記の方法を用いることによって、高齢者の消化管の早期癌では、一部粘膜下に浸潤のある例、2 cm以上の広範囲な例についても粘膜切除術の適応になり得ると考えられた。
6. バーチャル内視鏡画像を得る際に平滑筋弛緩剤と点滴用脂肪乳剤の量を工夫することによって、内視鏡的治療時により近似した像を得ることが可能であった。これを用いて今後、治療に対するリハーサルをおこないうるものと期待される。