

Annual Review 消化器 2007

2007年1月30日発行

中外医学社

12. 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) —下部消化管

国立がんセンター中央病院内視鏡部 齋藤 豊

key words endoscopic submucosal dissection (ESD), laterally spreading tumor (LST),
invasive pattern, endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR),
En-bloc resection, colon

動 向

早期大腸癌に対する内視鏡治療は1971年、Deyhle¹⁾らが高周波電流によるポリペクトミーの方法論を開発したことでその端緒が開かれた。本法の治療学的な意義はMorson²⁾らの提唱したポリープ癌化説 (polyp-cancer sequence) により支持され、長い間大腸癌における早期診断・治療の中心的役割を担ってきた。しかしわが国では工藤ら³⁾の診断努力により陥凹型早期大腸癌がまれならず存在することが明らかとなり、現在では従来のポリープとは全く様相を異にする表面型大腸腫瘍の診断と治療が最大の課題となっている。この表面型腫瘍に対する切除法は、平坦な病変であるため通常ポリペクトミーの手技では切除を困難としていた。このため粘膜下に生理食塩水を注入して病変を隆起させた後にポリペクトミーに準拠して粘膜を切除する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) が適用されるようになった^{4,5)}。さらなるEMR手技の進歩により20mm以上の表面型腫瘍に対してもEMRの適応が拡大されるようになったが、通常EMRでは分割切除 (EPMR) となることが多い。EPMRにおいては、遺残・再発率が一括切除と比較して多い、また詳細な病理

学的検索が困難となる場合があるといった点から、一括切除を目的とした内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) が大腸においても行われるようになった。

ESDは早期胃癌に対する内視鏡治療としては、ここ数年で急速に普及したことは、保険点数が改定されたことから明らかであるが、一方大腸ESDに関しては、一部の施設あるいは内視鏡医によって行われているのが現状である。

A. 大腸ESDの最近の進歩

1999年に、後藤田らが直腸表面型腫瘍の内視鏡治療に、ITナイフ (insulation-tipped knife) を用いて一括切除の有用性を報告した⁶⁾。その後、山本、矢作らが先駆者となり、深部結腸においても局注液やナイフに工夫をし、ESDを積極的に行うようになった^{7,8)}。しかしながら、大腸では腸管壁の薄さからくる穿孔の危険性や、管腔が狭いことから内視鏡の操作性が悪いといった技術的困難性から、いまだESDは一般化していない。また胃癌と異なり、EMRの適応となるいわゆる側方発育型腫瘍 (LST) ではその多くが腺腫内癌で

あり、分割切除でも充分に対応できている^{3,9,10)}ことも、大腸においてESDが広まらない理由の1つと考えられる。

しかしながら、LSTの中でも非顆粒型LST (LST-NG) においては、k-ras, p-53などの遺伝子の検討からも陥凹型腫瘍に近い性質を有していることが示唆されている^{11,12)}。またsm浸潤率やsm浸潤様式の点からもLST-NGに関しては一括切除が必要であるという認識はある程度統一した見解となっている¹⁰⁾。

そこで、大腸ESDを安全に行うための工夫が必要となり、さまざまな工夫、機器の改良が行われている。

1. 局注液

表面型腫瘍の粘膜下に生理食塩水を注入して病変を隆起させた後にポリペクトミーに準拠して粘膜を切除する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) が適用されてきたが^{4,5)}、20mmを超える病変に対してはEPMRとなることが多い。そこで十分な粘膜下膨隆を長時間維持する目的でグリセオール[®]の有用性が報告されている^{13,14)}。しかしながら大腸においてESDを行うにはグリセオール[®]だけでは充分でなく、さらに粘稠度の高い局注液が必

要となり山本⁷⁾らが⁷⁾大腸ESDに使用しているヒアルロン酸 (スペニール[®], アルツ[®]) が必須となっている。現時点ではヒアルロン酸は大腸EMRへの保険適用が認められていないため、グリセオールとヒアルロン酸を混合して使用している施設が多い^{8,14)}。当院ではグリセオール[®]とスペニール[®]の3:1の混合液を使用している。また200ccのグリセオールに1~2ccのインジゴカルミン、および1ccのボスミンを混合し、粘膜下層の視認性を高め、止血効果をも期待している。

最近では、メチルセルロースなどのさらに粘稠度の高い局注液も研究されており¹⁵⁾、今後の臨床応用が期待される。

2. ナイフ・メス (図1)

胃において針状メスで周囲切開を行った後にスネアリングする平尾らのendoscopic resection with local injection of HSE solution: ERHSE法という方法がESDの原点となっている。しかしながらその方法を用いても腫瘍径の大きな病変では分割切除となってしまうため、その後、細川・小野らが何とか粘膜下層を剥離して一括切除を可能とする方法はないかと思案し開発したのが針状メスの先端に絶縁セラミックチップを擁したIT

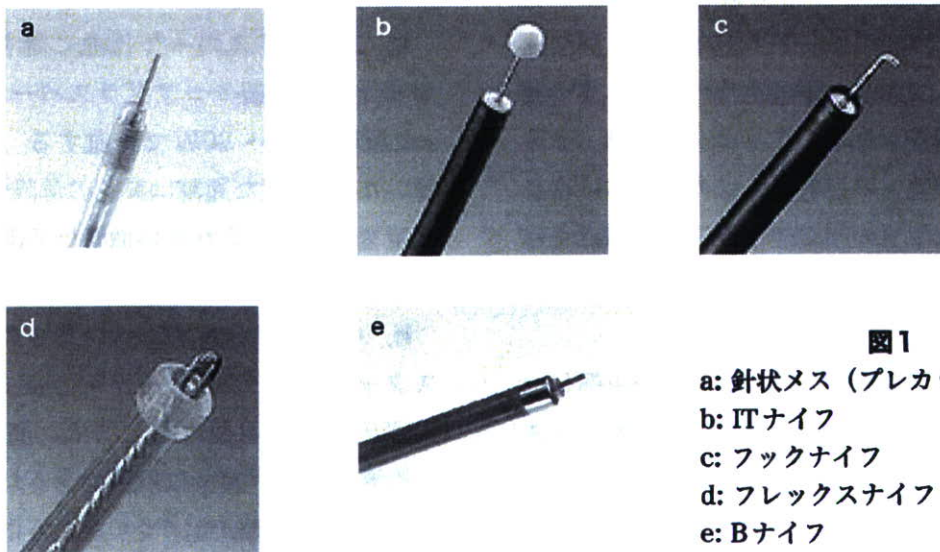


図1

- a: 針状メス (プレカットナイフ)
- b: ITナイフ
- c: フックナイフ
- d: フレックスナイフ
- e: Bナイフ

ナイフ[®]である¹⁶⁻¹⁸⁾。その後食道や大腸などにおいてもESDを安全に行うため様々なナイフが開発されている。

a. 針状メス

山本ら⁷⁾によりERCP用のプリカッティングナイフが大腸ESDでも使用されている。シャープな切開・剥離が可能で、ねらった部位を確実に切開できる利点がある反面、筋層に向かって通電すると容易に穿孔をきたす危険性がある。

b. ITナイフ

ITナイフは針状メスの先端に絶縁セラミックチップを取り付けることにより穿孔の危険性を減らし、胃のESDにおいて安全な切開・剥離を可能とした¹⁶⁻¹⁸⁾。ITナイフの利点は、先端に絶縁チップが装着されていることにより穿孔の危険性が理論上低い点にある。また一度に切開できる面が多く切開スピードが速いことが特徴である。欠点として、横方向(短軸方向)の切開に弱い点があげられるが、粘膜が薄く、また粘膜下層の組織の疎な大腸においては必ずしもその欠点はあてはまらず、横方向の切開においても十分にテンションをかけて切れば、ITナイフでの粘膜切開も可能である。

c. フックナイフ

小山らが考案し、主に食道ESDで使用されているデバイスである¹⁹⁾。特に線維化の強い部位の剥離においてはSTフード[®]を装着して潜り込み、フックナイフでその線維化部分を少しずつ剥離する方法が選択される。フックナイフは、ナイフの方向を腸管壁と平行あるいは内腔に向ける必要があるが、ナイフの回転性に若干の問題点を残す。

d. フレックスナイフ

シースもナイフの部分も柔らかく、多少押しつけても穿孔の危険が少ないとされる。またシース先端の太りがストッパーとなるため、このストッパーを視認しながら切開・剥離することで安全な

大腸ESDが可能である^{8,20,21)}。しかしながら、穿孔の危険が少ないものの構造上はモノポーラーナイフであり、筋層に垂直にあたっている場合はわずかの通電でも穿孔をきたしうる。

e. Bナイフ

Bナイフはバイポーラーシステムという構造上、針状ナイフとシース先端の電極間だけに電流が流れナイフ先端から病変に対して電流が流れず、穿孔の危険性がきわめて少なく、また組織への凝固の影響も少ない²²⁾。またナイフ長が調整可能であり、ナイフが病変と垂直にしか当たらない場合はナイフ長を1mm程度に短く調整することで安全にESDを行うことが可能である。欠点として、スコープを反転している際にナイフが出にくい場合がある。

f. フラッシュナイフ

豊永らが開発した唯一の送水機能(局注も可能)付きの針状メスである²³⁾。針の長さも1mmから3mmまでのラインアップを擁している。フレックスナイフやBナイフと同様、周囲切開から粘膜下層剥離までESDの全ての行程をこの1本で完結することが可能である。生理食塩水の局注が可能ではあるが、グリセオールやヒアルロン酸の局注は難しい。

3. 止血デバイス

a. コアグラスパー[®]: 出血に対する凝固は主にオリンパス社製のコアグラスパー[®]が使用され、soft凝固の70~80Wで止血する。大腸では壁が薄いため、過度な通電は穿孔の危険性があるため、慎重を要する。また太い血管は切開前に、あらかじめ止血しておくことが望ましい。

b. ヘモスタットY[®]: ペンタックス社製のヘモスタットY[®]はバイポーラーの止血鉗子である。大腸ESD時の出血に対しては、筋層への熱焼灼の影響も少なく安全に使用できるが、太い血管の止血の際、先端が焦げてしまうと止血効果が得ら


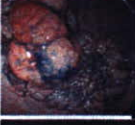

	10mm-	20mm-	30mm-	40mm-
 Ila (LST-G)	EMR	EPMR(分割切除)		
 Is+Ila (LST-G)	EMR	EPMR	ESD or EPMR	
 Ila (LST-NG)	EMR	ESD		

図2 LSTの治療指針 (予想深達度; m-sm1)

予想深達度m-sm1までの病変が対象となる。具体的には拡大観察にてinvasive patternを呈さないことが必要条件となる。

Ila (LST-G) は腫瘍径が大きくても、そのほとんどが腺腫あるいは粘膜内癌であり分割切除で対応可能である。

Is + Ila (LST-G) では4cmを超えるとsm浸潤率が上昇するものの、その多くが腺腫内癌であり、またsm浸潤したとしても、そのほとんどが粗大結節下で起こるため計画的分割切除術が容認される。

一方、Ila (LST-NG) においては20mm以上でsm浸潤率が上昇し、また拡大観察にても推定困難な多中心性sm微小浸潤の形態をとることが多く一括切除が望ましい。

れない場合がある。

い。

4. 内視鏡

大腸ESDにおける反転操作は、ESDを安全にかつspeedyに施行するために必須であると考えられる。反転操作が難しい症例においては、特にITナイフを用いた粘膜下層の剥離は困難となる。そこで我々は、大腸のいかなる部位においても反転操作を行えるよう細径スコープであるオリンパス社製PCF-240Zを主に使用している。

また肝彎曲付近でスコープの固定が難しい病変では、ESDが非常に困難となる。そのような病変に対し、山本ら²⁴⁾は、大腸ESD専用のダブルバルーン内視鏡を開発し有効性を報告している。さらにはwater jet機能付きの大腸ESD専用細径スコープも開発中である。また直腸からS状結腸の病変においては、操作性の点から上部用スコープ(オリンパス社製Q240I)を使用することも多

5. 先端アタッチメント

胃のESDにおいてはITナイフによるESDでは先端アタッチメントを使用する場面は少ないが、大腸ESDでは先端アタッチメントは必須である。

a. 先端アタッチメント: 通常オリンパス社製の先端アタッチメントが汎用されている。胃のESDと比較し、先端を長めに装着することがポイントである。

b. 先端細径フード (STフード[®]): STフード[®]は線維化の影響などで粘膜下層に潜り込めないときには非常に有用である⁷⁾。

6. 適応病変 (図2)

ESDの適応病変は基本的には、EMRの適応病変と同じである。すなわち腺腫を含めた粘膜内癌変から、sm1癌(1000μm未満)までである。

2005年7月に大腸癌治療ガイドライン2005年度版が出版され、①脈管浸襲陰性、②癌先進部低分化成分陰性であれば、③壁深達度sm 1000 μ mまではリンパ節転移の危険性が少ないことが示された²⁵⁾。これらの組織学的因子の中で治療前に内視鏡で推定可能な因子は壁深達度のみである。当院では拡大内視鏡観察にてV_I (invasive pattern)あるいはV_N pitを認めないことをEMRあるいはESDの絶対条件としている^{10,26)}。

大腸では胃癌と異なり、EMRの適応となるいわゆるLSTではその多くが腺腫あるいは腺腫内癌であり、必ずしも全ての病変を一括切除する必要はない。LSTはその表面形態により顆粒型LST (LST-G)と非顆粒型LST (LST-NG)に亜分類され、LST-Gはさらに粗大結節の有無によって結節混在型Is + IIa (LST-G)と顆粒均一型IIa (LST-G)に細分類される^{3,9,10)}。またk-ras, p-53などの遺伝子の検討からも肉眼形態別に異なる性質を有することが推測されている^{11,12)}。当院では、内視鏡的、臨床病理的検討から、明らかなinvasive pattern^{10,25)}を認めない場合に、sm浸潤率が低く、またsm微小浸潤したとしてもその浸潤部位が予測できるLST-Gに対しては粗大結節を分断しないように切除する計画的EMRで対応可能としている^{9,10)}。一方LST-NGにおいては、20mmを超えた時点でsm浸潤率が約20%あり、また約3割のsm微小浸潤が術前に予測困難であるためESDなどの一括切除術が望ましいと考える¹⁰⁾。この治療方針に関しては内視鏡学会の中でもある程度のコンセンサスが得られている。腸管の半周を越えるようなIs + IIa (LST-G) (図3)の治療方針においては意見の分かれるところではあるが、粗大結節を分断しない計画的EMRも困難であり、当院ではESDの技術が安定した時期よりESDの相対的適応としている。

7. 送気

大腸ESDにおいては、腫瘍径の大きな病変を対象にしているため治療時間は長くなる傾向にあり、腸管内に多量の空気が注入されると被検者の苦痛は大きい。これらの問題を解決するため2004年10月より大腸ESDにおいて送気にCO₂を用いている。現在まで100例以上に実施したが数例で軽度嘔気の訴えがあったのみで問題となるような偶発症は経験していない²⁷⁾。意識下鎮静法で行っているため、CO₂ retentionの危険性は少ないが念のため経皮的にCO₂濃度をモニターしている。慢性閉塞性肺疾患、重度心疾患のある患者に対しては使用を控える必要がある。

8. 偶発症対策

大腸ESDにおける主な偶発症は穿孔と出血である。

a. 穿孔

穿孔に関しては、大腸の穿孔は腹膜炎を併発する危険性から緊急外科手術が必要であるという考えが一般的であった。しかしながら最近では、内視鏡的にクリップ縫縮することで保存的な経過観察の可能性も報告されている²⁸⁾。これにはニフレックやマグコロールなどで腸管内洗浄が完全に行われるようになったこと、またESDにおける穿孔は通常EMRによる穿孔と比べてpin fallであることが多くクリップ縫縮が容易であることなどが要因となっていると思われるが、現時点では慎重に対応するべきである。

したがって穿孔を起こさない心構えが大前提ではあるが、万一の穿孔に備え前処置の強化が重要となる。当院ではさらに第2世代セフェム (セフメタゾン[®]) の静注を、治療当日に予防的に行っている。また腸液の腸管外への漏出を予防する目的で、ESD前に余分な腸液の吸引および腸液が病変と反体側に移動するよう被検者の体位変換を行っている。この体位変換は病変の重力を利用し

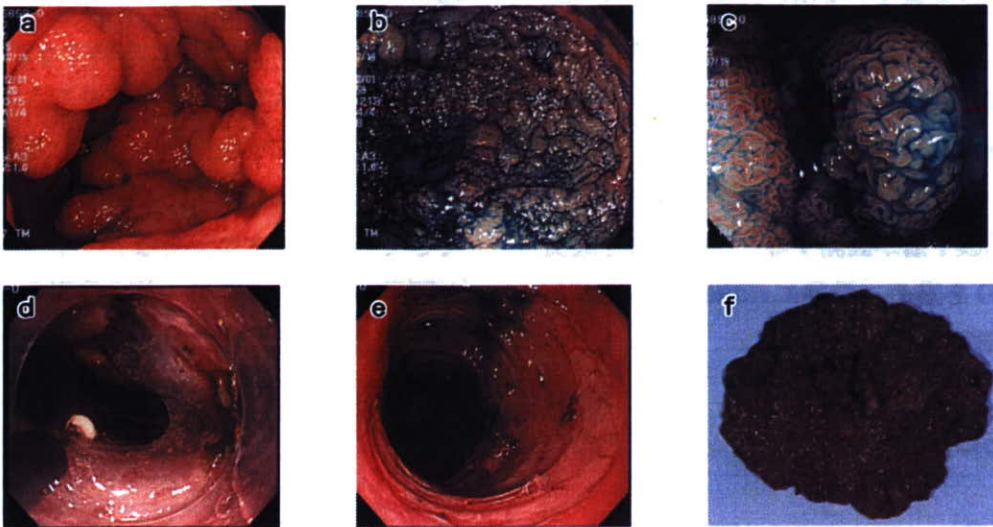


図3

- a: S状結腸に亜全周性のIs+IIa (LST-G) 病変が存在する
- b: インジゴカルミン色素撒布像
- c: 病変の全体像を把握するのは困難であるが、結節部においてもV_I(invasive pattern)を認めない。ESDの相対的適応病変である
- d: ITナイフにて粘膜下層の剥離を施行
- e: 一括切除が終了
- f: 切除標本(長径15cm)。組織結果はwell differentiated adenocarcinoma, low grade atypia, ly 0, v 0, ce (-)にて治癒切除が得られた。この後の経過観察にて再発・再発や狭窄を認めていない

たESDにも有用である。万が一穿孔した場合は、可及的速やかにクリップ縫縮を行うが、その際その後のESDの邪魔にならぬよう、ある程度剥離を進めてからクリップ縫縮することがポイントである。保存的に経過観察する場合でも外科医と緊密な連携を取り緊急手術のタイミングを逃さないことが重要である。

b. 出血

出血は術中出血と後出血に分けられる。術中出血に関しては、細い血管を視認した場合は凝固モードでゆっくりと切開することで対応可能である。太い血管は前述のようにあらかじめ凝固してから剥離に入ることがポイントである。

後出血の頻度は多くないものの、便器が真っ赤になる程度の下血を認めた場合は内視鏡的な止血が必要となる。術中止血はその後の剥離の妨げに

ならぬよう凝固止血を主に使用するが、後出血の際はクリップにて露出血管を処理することが多い。

9. 工夫

sinker-assisted ESD (sinker法)

大腸ESDのよい適応であるLST-NGは粘膜内病変であっても、non-lifting signを呈する症例では粘膜下層の剥離に難渋することがある。そこで粘膜下層を展開し直視する工夫として、sinker法を開発した²⁹⁾。具体的には、病変の辺縁をある程度剥離した段階で、スコープをいったん抜去し、止血クリップ装置をスコープの鉗子孔から挿入する。クリップにあらかじめ短いナイロン糸で結びつけたsinkerシステム (sinker: 1.5g, タングステン製プロトタイプ, オリンパス社製) を装

填し、先端アタッチメント内に一部格納した状態で、内視鏡にて病変まで再挿入する。病変の剥離された辺縁に、sinkerの装填されたクリップを装着し、患者の体位を適切な方向に変換することで、病変にsinkerの重さのトラクションがかかり、切除すべき粘膜下層が展開する。粘膜下層を直視しながらESDを進め、最後にsinkerシステムと切除標本を同時に回収する。

B. 大腸ESDの実際 (図3)

1. 周囲切開

拡大観察にてnon-invasive pattern^{10,26)}を確認する。周囲切開はBナイフにて、病変口側から約1/4～半周の切開を開始するが、切開の割合は病変の大きさに応じて調整する。大腸病変に関して基本的に病変境界は明瞭であり、病変周囲のマーキングは必要としない。

2. 粘膜下層の剥離

粘膜下層の剥離は主にBナイフで行っている。凝固モード (effect 3, forced 30W) で剥離するため出血が少なく、細い血管であればゆっくりBナイフを動かすことで出血を予防することが可能である。

病変の剥離が進むと、被検者の体位変換により病変がそれ自体の重さで重力方向に牽引される。そのような場面では、粘膜下層を直視しながらITナイフで、筋層に平行に剥離することで、安全にかつspeedyに剥離可能である。一括切除を安全に終了し、標本を回収する。

むすび

早期胃癌のESDの手技が、保険収載までされここまで一般化するとは10年前には誰も想像しなかったであろう。大腸ESDに関しては、手技の困難性と、適応病変も限られていることから現

時点では、手技をセンター化することも1つの方法である。しかしながら、本稿でも述べたように、安全なデバイスを用い、手技を工夫することで大腸腫瘍に対しても従来外科手術を選択せざるをえなかった大きな病変も内視鏡的に治療可能となつてきている。さらに安全なデバイス、局注液などが開発されているため、基本技術をマスターしている内視鏡医であれば誰でも安全に簡単にESDが施行可能となる日も夢ではない。

文献

- 1) Deyhle P, et al. Report on new instruments and new methods, endoscopic polypectomy in the proximal colon. *Endoscopy*. 1971; 3: 103-5.
- 2) Morson BC, Dawson IMP. The polyp-cancer sequence. *Gastrointestinal Pathology*. Blackwell Scientific, London. 1972; 542-7.
- 3) 工藤進英. 早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ. 医学書院; 東京: 1993; P.42-5.
- 4) Karita M, Tada M, Okita K, et al. Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique. *Gastrointest Endosc*. 1991; 37(2): 128-32.
- 5) Yokota T, Sugihara K, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(11): 1108-11.
- 6) Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection (EMR) procedure using an insulation tipped diathermic(IT) knife for rectal flat lesions. *Gastrointest Endosc*. 1999; 50: 9560-3.
- 7) Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, et al. Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy*. 2003; 35: 690-4.
- 8) 矢作直久, 藤城光弘, 小俣政男, 他. 手技の解説 フレックスナイフを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD). *臨床消化器内科*. 2004; 19(11): 1559-64.
- 9) Saito Y, Fujii T, Kondo H, et al. Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy*. 2001; 33(8): 682-6.
- 10) Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al. *Endoscopic*

- indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut*. 2006 May 8 [Epub ahead of print].
- 11) 佐野 寧, 傅 光義, 加藤茂治, 他. 【いわゆるLST非顆粒型をめぐって】 II cとLST非顆粒型の相違点と類似点 Laterally spreading tumor(LST) non-granular typeの臨床・分子病理学的特徴 II c型大腸腫瘍との比較. *早期大腸癌*. 2000; 4(4): 357-66.
 - 12) 尾田 恭. 表面型大腸腫瘍にみられる“偽足様所見”の診断学的, 腫瘍生物学的検討. *Gastroenterological Endoscopy*. 1996; 38(12): 2815-25.
 - 13) Uraoka T, Fujii T, Saito Y, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61(6): 736-40.
 - 14) Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2004; 36(7): 638-9.
 - 15) Rajan E, Gostout CJ, Feitoza AB, et al. *Gastrointest Endosc*. Widespread EMR: a new technique for removal of large areas of mucosa. 2004; 60(4): 623-7.
 - 16) 細川浩一, 吉田茂昭. 早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. *癌と化学療法*. 1988; 25: 476.
 - 17) 小野裕之, 後藤田卓志, 近藤 仁, 他. ITナイフを用いたEMR—適応拡大の工夫. *消化器内視鏡*. 1999; 11: 675.
 - 18) 後藤田卓志, 小野裕之, 小田一郎, 他. 胃EMRの適応拡大: 大きさからみて—組織学的検索の重要性と一括切除の必要性: ITナイフを含めた検討. *胃と腸*. 2002; 37: 1145-54.
 - 19) 小山恒男, 菊池勇一, 島谷茂樹, 他【胃粘膜内癌EMRの適応拡大と限界】胃EMRの適応拡大 大きさからみて 一括切除を目指した手技の工夫と成績 Hookingナイフ法with intra-gastric lesion lifting method. *胃と腸*. 2002; 37(9): 1155-61.
 - 20) Kodashima S, Fujishiro M, Yahagi N, et al. Endoscopic submucosal dissection using flexknife. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(5): 378-84.
 - 21) 矢作直久, 藤城光弘, 小俣政男, 他. 手技の解説 フレックスナイフを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術(BSD). *臨床消化器内科*. 2004; 19(11): 1559-64.
 - 22) Sano Y, Fu KI, Saito Y, et al. A newly developed endoscopic needle knife using bipolar current for large colorectal tumors. *Endoscopy*. 2006; (in press).
 - 23) 豊永高史, 西野栄世, 廣岡大司. 送水機能付きショートニードルナイフ(FlushKnife™)の開発. *消化器内視鏡*. 2005; 17(12): 2167-74.
 - 24) 矢野智則, 山本博徳, 喜多宏人, 他. 【大腸の治療内視鏡 最近の進歩】内視鏡機器と治療 ダブルバルーン内視鏡の大腸治療への応用. *臨床消化器内科*. 2005; 20(13): 1803-8.
 - 25) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *Journal of Gastroenterology*. 2004; 39(6): 534-43.
 - 26) Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy*. 2001; 33: 1036-41.
 - 27) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al. A pilot study to assess safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection under conscious sedation. *Gastrointest Endosc*. 2006; (in submission).
 - 28) Taku K, Sano Y, Fu KI, et al. Iatrogenic perforation at therapeutic colonoscopy: should the endoscopist attempt closure using endoclips or transfer immediately to surgery? *Endoscopy*. 2006; 38(4): 428.
 - 29) Saito Y, Emura F, Matsuda T, et al. A new sinker-assisted endoscopic submucosal dissection method for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62(2): 297-301.

血管透見

〔斎藤 豊〕

血管透見像の消失する病変として、主として炎症と腫瘍が挙げられる。

腫瘍のなかでも、発見の難しい表面型腫瘍を拾い上げるためには、発赤、出血斑、血管透見像の限局的な消失や途絶、光沢の変化、ひだの変形などに注意することが重要である。とくに表面型腫瘍のきわめて早期の段階では血管透見像の消失以外、所見を呈さないことがあり注意を要する。

血管透見の消失する病変としては、腫瘍以外に、炎症性疾患（潰瘍性大腸炎、Crohn病、感染性腸炎、虚血性腸炎、静脈硬化性大腸炎、非特異性炎症性疾患など）が挙げられる。腫瘍との鑑別点は、単発（腫瘍）か多発（炎症）か、さらには領域性の有無、有（腫瘍）無（炎症）といった点である。

炎症性疾患

1. 潰瘍性大腸炎（UC）

粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗糙、細顆粒状を呈し易出血性である。この像は活動期、緩解期ともに認められ、UC診断のよりどころとなる。

2. Crohn病（CD）

縦走潰瘍や敷石像（cobblestone appearance）が特徴的所見であるが、これらの所見を欠く不整形潰瘍やアフタのみからなるCDの場合に、内視鏡診断が困難な場合がある。この潰瘍は大小深浅に関係なく、周囲粘膜に炎症を欠く（discrete ulcer）という特徴を有する。

3. 感染性腸炎

感染性腸炎は表層上皮の破壊による急性炎症であり、生検にて粘膜の構造が保たれ、間質の急性炎症が増加している。病変範囲の分布は原因により異なり、病変の配列が不規則で背景粘膜は正常である。

- ① 細菌性腸炎（サルモネラ、カンピロバクター、腸炎ビブリオ、病原性大腸菌、結核など）
- ② ウイルス（ロタウイルス、腸管アデノウイルス、サイトメガロウイルスなど）
- ③ 寄生虫、原虫（アメーバ）

4. アメーバ赤痢

アメーバ赤痢では直腸と回盲部に所見を認めることが多く、大小不同の不整な潰瘍が多発する。潰瘍周辺には発赤、びらんが介在する。急性期の潰瘍は周囲粘膜の発赤、浮腫が強く、タコイボ様の形態を示す。また、潰瘍底に吹き出すようなクリーム状の黄白色苔が本症に特徴的である。しばしば潰瘍性大腸炎との鑑別が困難な場合もあるが、本症では介

在粘膜の血管透見像は良好なことが多く、このような所見を十分に拾い上げることが鑑別に重要である。

5. 虚血性腸炎

下行結腸およびS状結腸に好発し、縦走潰瘍、および腸管の浮腫が特徴的である。軽症では、粘膜の発赤、充血、浮腫、びらんを呈するのみの場合もある。

6. 静脈硬化性大腸炎

比較的まれな疾患で、日本からの報告例しかない。右半結腸に好発し、特徴的な青紫色粘膜と潰瘍びらんを呈する。右側結腸壁および上腸管膜静脈領域などの静脈に硝子化と石灰化を伴う虚血性病変である。

7. アミロイドーシス

種々の原因によって各種臓器の細胞外に特異な蛋白であるアミロイド物質が沈着し、組織や臓器の機能異常をきたす疾患である。消化管では胃と直腸に沈着頻度が高く、血管拡張増生、血管透見像低下を認める。

過形成性ポリープ

過形成性ポリープにおいても表面型腫瘍同様、血管透見の低下にて認識されることがある。腺腫との鑑別は色調、表面正常から比較的容易であるが、発赤調の過形成性ポリープや、large hyperplastic polyp は腺腫と誤診されやすい。このようなポリープの鑑別には拡大内視鏡が有用である。

腫瘍性病変

血管透見の低下は、表面型腫瘍の拾い上げ診断に有用である。

腺腫、早期癌：基本的にはⅡa、Ⅱb、Ⅱcなどの表面型腫瘍の発見に重要である。

木庭らの報告によると、内視鏡的粘膜切除術（EMR）が施行された表面型大腸腫瘍148病変（Ⅱa：89、Ⅱa+Ⅱc：26、Ⅱb：6、Ⅱc：27）の発見時の通常内視鏡写真の見直し診断において、隆起型病変では、凹凸の変化としての隆起が高率であり、一方ⅡbやⅡcでは凹凸の変化よりも色調の変化としての淡い発赤や血管透見像消失が発見の際の重要な内視鏡所見と考えられた。さらに、prospectiveに検討した結果、平坦陥凹型腫瘍の発見に際して、領域性のある類円形の淡い発赤とそれに伴う血管透見像消失が、拾い上げ診断の重要な内視鏡指標と考えられた。類円形発赤と鑑別を要するものとして地図状発赤が挙げられるが、地図状発赤は横行結腸に好発し、領域性に乏しく赤みが強いなどの特徴があり挿入時のアーチファクトによるものが多いと考えられた。

まとめ

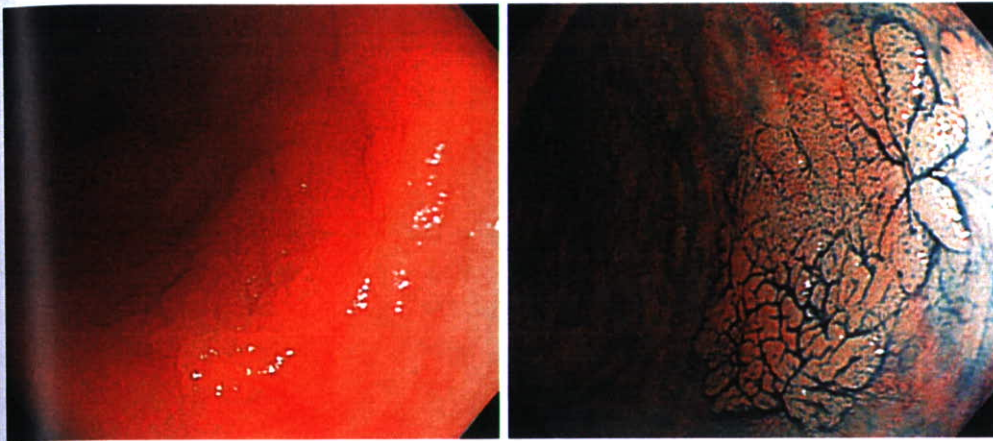
大腸表面型腫瘍の内視鏡的存在診断指標として、平坦陥凹型においては、血管透見像消

失に伴う淡い発赤の変化が重要である。さらに、このような微細な変化のみでしか拾い上げられない病変も存在することを肝に銘じ、内視鏡医は細心の注意をはらって検査を施行すべきである。また今後は、このような病変に対してはNBI診断が有用となる可能性もある。

参考文献

- 1) 木庭郁朗：表面型早期癌—存在診断。 小黒八七郎，吉田茂昭 編：大腸癌—診断と治療。 152-157，日本メディカルセンター，東京，1996
- 2) 工藤進英，他：平坦・陥凹型早期大腸癌の内視鏡診断と治療。 胃と腸 24；317-329，1989

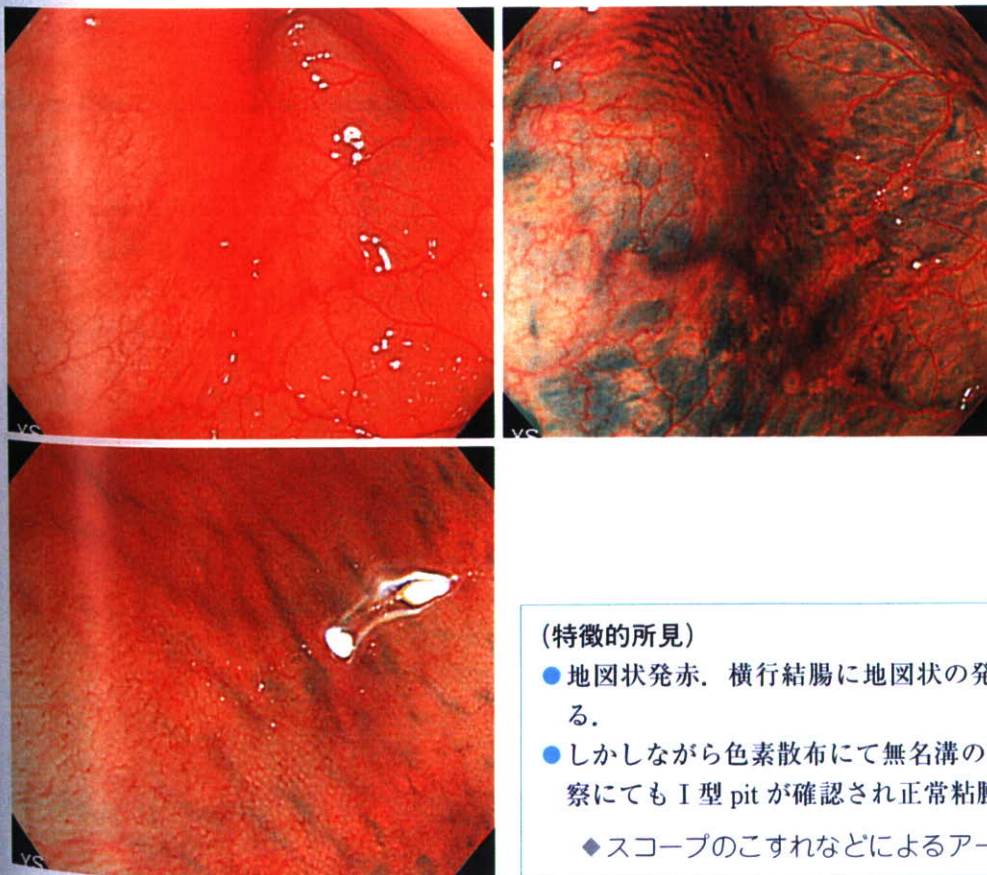
腺腫 (IIa)



(特徴的所見)

- 直腸の血管透見像消失で発見され、色素散布にて病変の境界が明瞭となり腺腫と診断された。
- 通常観察のみではやや褪色调で、いわゆる large hyperplastic polyp との鑑別が問題となるが、拡大観察をすることで腫瘍であることが確認できた。
 - ◆ 内視鏡的粘膜切除術が行われ、病理診断も中等度異型腺腫であった。

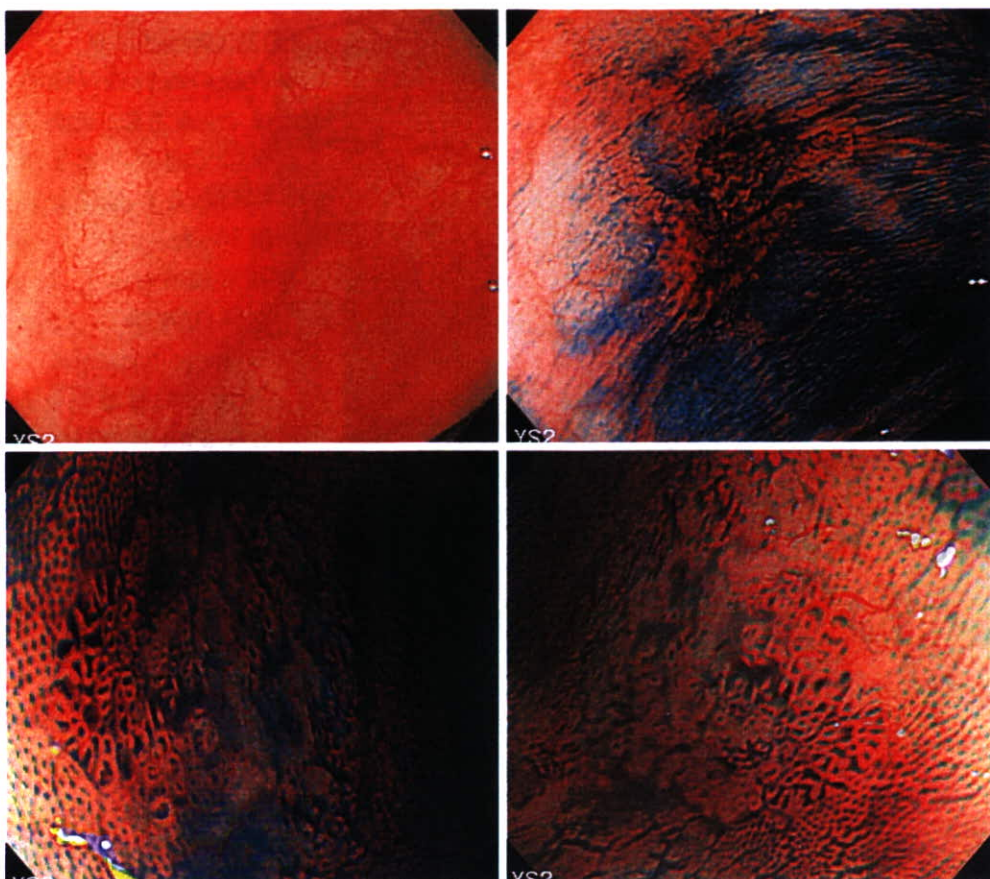
正常粘膜 (アーチファクト)



(特徴的所見)

- 地図状発赤。横行結腸に地図状の発赤と血管透見の消失を認める。
- しかしながら色素散布にて無名溝の存在が確認され、また拡大観察にて I 型 pit が確認され正常粘膜であることが判明した。
 - ◆ スコープのこすれなどによるアーチファクトと考えられる。

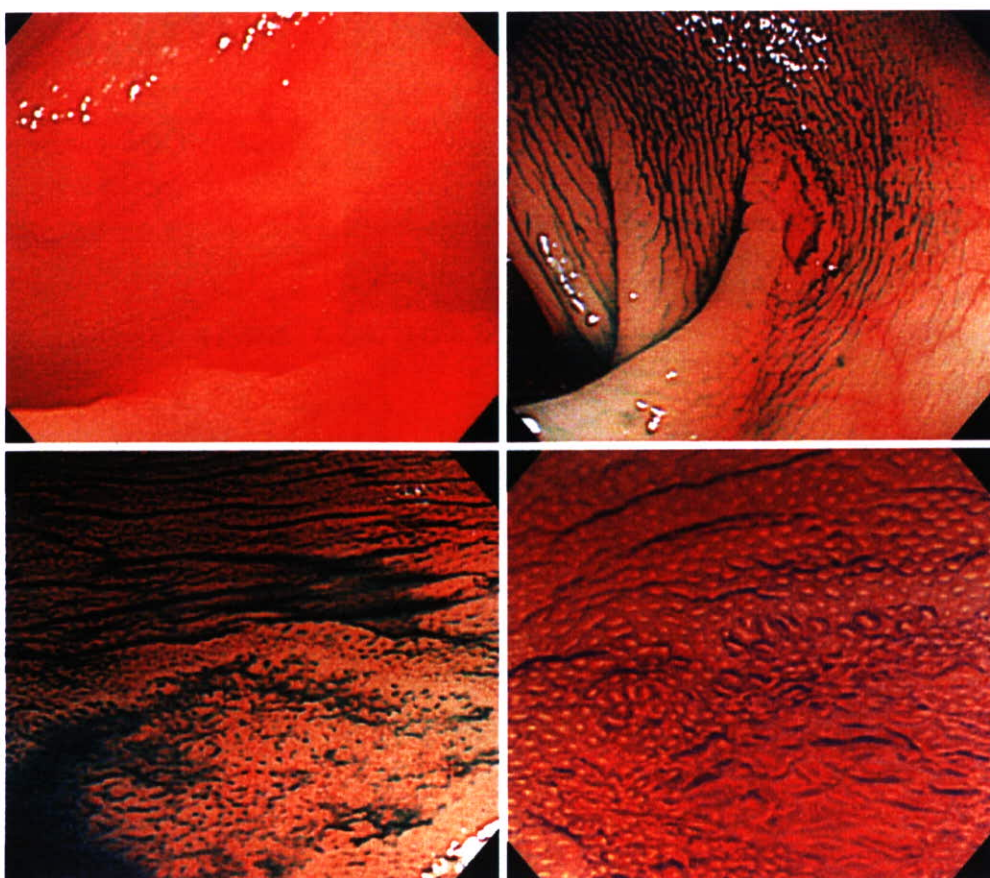
腺腫 (IIb)



(特徴的所見)

- 横行結腸の淡い発赤と血管透見像消失で発見された. 色素散布にても病変の認識は難しい (上段).
- 拡大観察にて III-L 型 pit が確認され腺腫と診断された (下段).
- 内視鏡的粘膜切除術が行われ, 病理診断も中等度異型腺腫であった.
 - ◆ 大腸においては IIb と診断される病変は非常にまれであるが, IIb をあえて診断するならばこのような病変であろう.

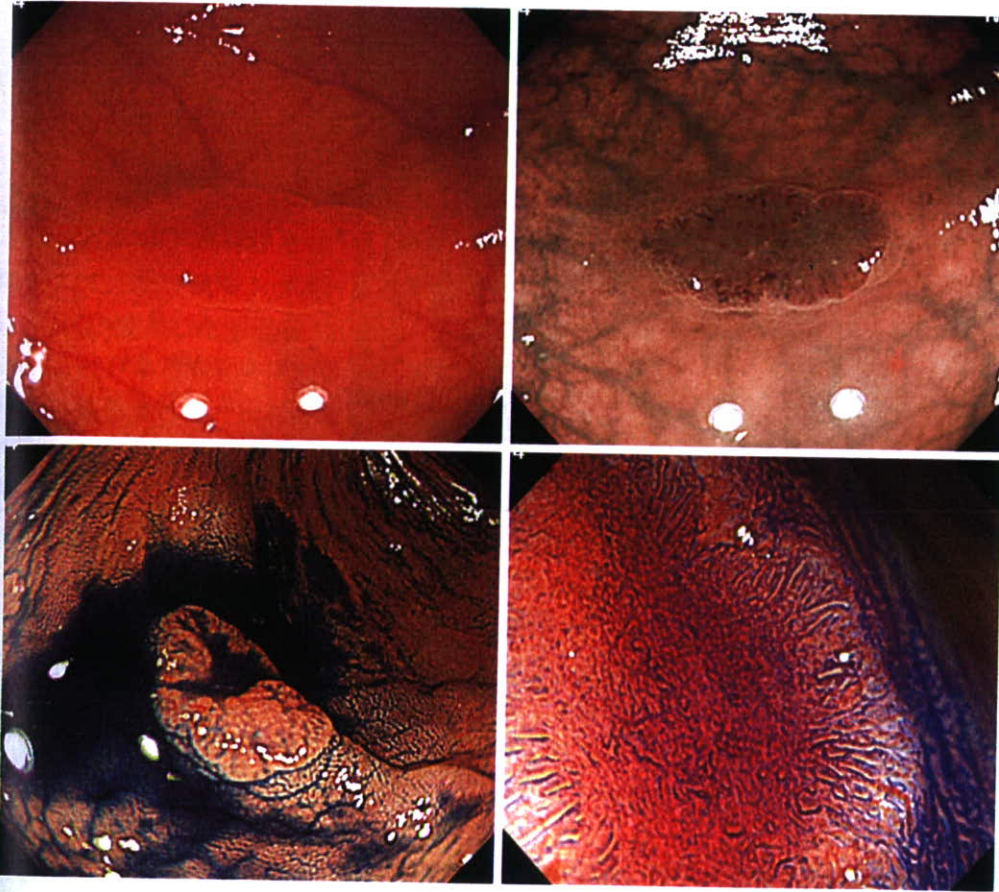
腺腫 (IIc)



(特徴的所見)

- 下行結腸のひだ上に, 6 mm の血管透見を欠く発赤斑として発見された. 色素散布にて陥凹局面がさらに明瞭に認識され, IIc と診断した.
- 拡大観察にても III-S 型 pit (non-invasive pattern) が確認され, 腺腫あるいは粘膜内癌と診断した.
 - ◆ 内視鏡的粘膜切除術が施行され, 病理診断も中等度異型腺腫であった.

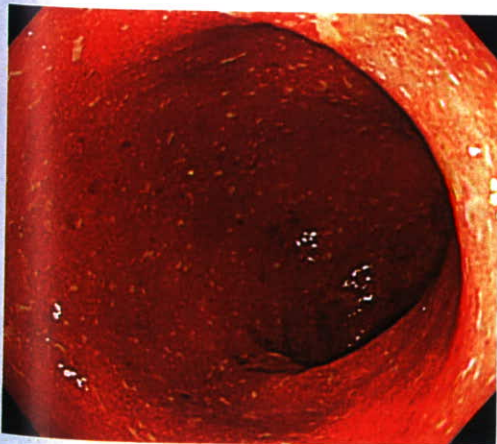
大腸 SM1 癌 (IIa+IIc)



(特徴的所見)

- 盲腸の淡い発赤と血管透見像消失で発見された (左上).
- Narrow Band Imaging (NBI) に切り替えて観察すると、病変はより明瞭に認識される (右上).
- 空気量の調節および色素散布にて、陥凹の存在が明らかとなり IIa+IIc と診断した (左下).
- 拡大観察にて V_I 型 pit pattern (non-invasive pattern) を呈し、M~SM1 までの病変と診断した (右下).
 - ◆ 内視鏡的粘膜切除術が施行され、病理診断は SM1 癌 [well differentiated adenocarcinoma, SM1 (100 μm), ly0, v0, ce(-)] であった.

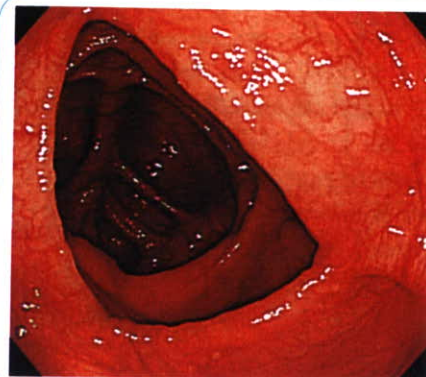
潰瘍性大腸炎



(特徴的所見)

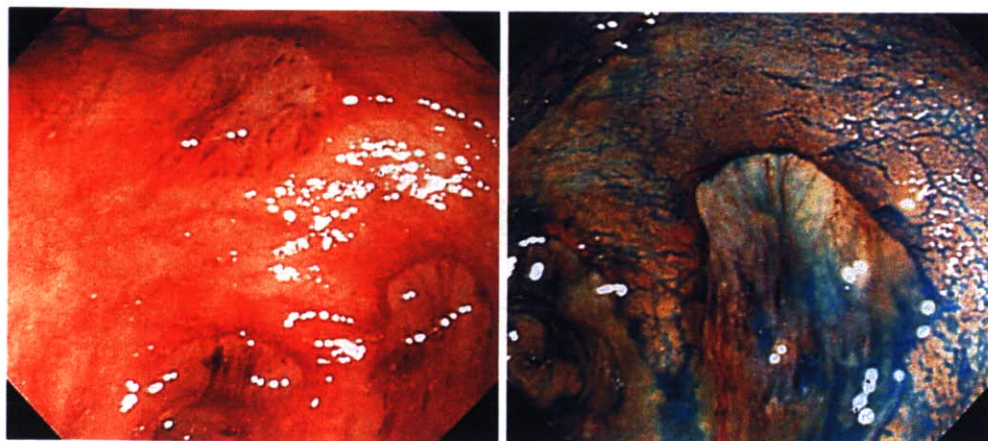
- S 状結腸の粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗糙、細顆粒状を呈す.

参考症例



同一症例の非活動性の部位 (右半結腸)

アメーバ赤痢

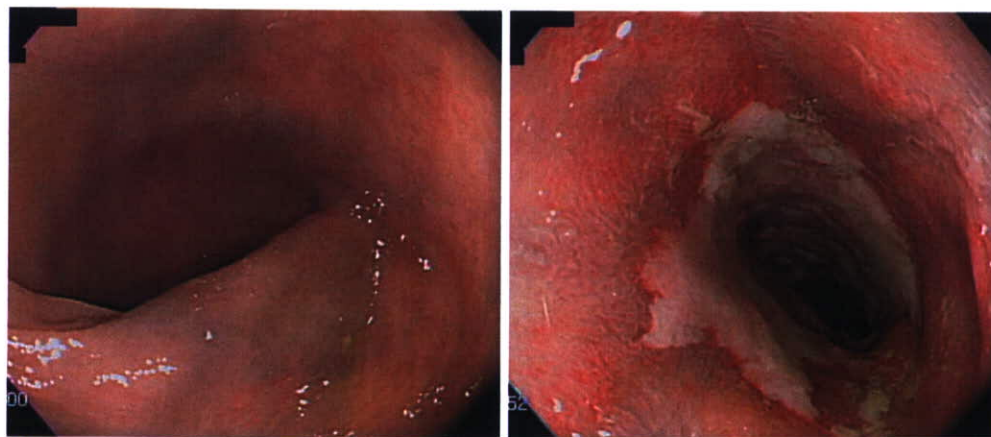


(特徴的所見)

- 大小不同の不整な潰瘍が多発し、潰瘍周辺には発赤、びらんが存在する。
 - 急性期の潰瘍は周囲粘膜の発赤、浮腫が強く、たこいぼの形態を示し、また、潰瘍底の吹き出すようなクリーム状の黄白色苔が本症に特徴的である。
- ◆ しばしば潰瘍性大腸炎との鑑別が困難な場合もあるが、本症では存在粘膜の血管透見像は良好であることが多く鑑別に有用である。

(三井記念病院症例)

静脈硬化性大腸炎



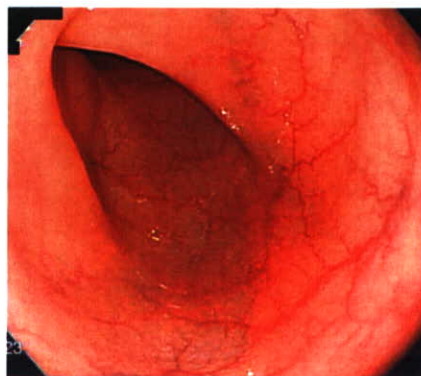
横行結腸

上行結腸

(特徴的所見)

- 右半結腸に好発し、特徴的な青紫色粘膜(左)と潰瘍・びらん(右)を呈する。

参考症例



同一症例正常粘膜 (S 状半結腸)

(三井記念病院症例)

High-resolution endoscopy and early gastrointestinal cancer ... dawn in the East

Authors

R. Lambert¹, H. Saito², Y. Saito³

Institutions

¹ Screening Group, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France

² Cancer Screening, Technology Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

³ Division of Endoscopy, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Bibliography

DOI 10.1055/s-2006-945109

Published ahead of print
Endoscopy 2007; 39:
232-237 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0013-726X

Corresponding author

R. Lambert, MD

International Agency for
Research on Cancer (IARC)
150 Cours Albert Thomas
Lyon 69372
Cedex 08, France
Fax: + 33-4-7273-8650
lambert@iarc.fr

Cancer in the esophagus, stomach, and large bowel accounted for 24% of worldwide cancer mortality in 2002 [1]. This burden is expected to increase further as the world's population ages. Prevention is based on early detection of potentially curable cancers and/or precursor conditions that have a significant risk of progression to malignancy. Early detection in the asymptomatic population can be achieved in: (a) people who comply with interventions proposed by health authorities (population-based screening); (b) people with a link to a particular health policy (e.g. occupational screening); and (c) people who

contact their own doctor or private health check-up institutions (individual or "opportunistic" screening). Factors that limit the benefit of early detection and treatment of neoplastic lesions include the degree of compliance with the selection procedure and compliance with recall for diagnosis and treatment in people with a positive test. The miss rate for small but potentially cancerous lesions is often responsible for interval cancers. There is also a danger of overdiagnosis and overtreatment of lesions with a very low risk of progression to malignancy.

Digital imaging – a revolution in endoscopy

In the era of digital imaging, gastrointestinal endoscopy still maintains its gold-standard status for the early detection of neoplasia, in large part due to the Japanese capacity for innovation. In addition to improved mechanical properties and field of vision, the recent electronic video endoscopes reach the level of high-resolution endoscopy. The three principal reasons for this are (a) the increased density of pixels; (b) manipulation of the digital image processing; and (c) the modes and levels of magnification that can now be utilized.

The number of pixels is increased as a result of the miniaturization of the charge-coupled device (CCD). High resolution of the reconstituted image also depends on the processor and its coupling to a high-quality monitor: the higher number of lines available in the high-definition television (HDTV) standard is adapted to the increased pixel density of the CCD.

Image processing is made possible by digital technology. The incident photons hitting the tissue can be absorbed, reflected, or scattered. The modulation of specific frequencies of the reflected photons will increase the contrast between

zones of the mucosa, showing up differences between the pits and ridges (structure enhancement), or in the densities of hemoglobin and microvessels (the adaptive index of hemoglobin) [2, 3].

In the narrow-band imaging (NBI) technique a special set of filters is interposed after the light source [4–7] to restrict the incident light into two narrow bands of wavelengths (blue at 415 nm and green at 540 nm). The same bands are used in the two NBI systems that are available (Exera II and Lucera Spectrum; Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan), which only differ in the scanning mode they use for the reflected image (sequential vs. simultaneous). The selective reflection of the NBI light by the superficial layers of the mucosa improves the definition of the surface, while its selective absorption by hemoglobin enhances the contrast of the vascular network. The major contribution of NBI is therefore enhancement of the microvascular network of the normal and neoplastic mucosa [8–10]. The two reflected images from the mucosa, from the surface (415 nm) and from the deeper mucosa and submucosa (540 nm), are collected. The 415-nm image channel analyzes the fine surface architecture of the mucosa and the superficial capillary network; the 540-nm image channel ana-

lyzes the collecting vessels more in depth. In the final mixed image, the processor further enhances the contrast by reassigning the color channels: superficial and deep details are superimposed in a single image, enhancing the visibility of flat lesions and displaying subepithelial capillaries in brown and veins in the submucosa in cyan. Fujinon has recently proposed as an alternative to chromoscopy a procedure based on the computer reconstitution of virtual images at specific wavelengths (the "Fuji Intelligent Chromo Endoscopy" or "FICE" system, model EPX 4400; Fujinon Co., Omiya, Japan).

The magnifying system combines optical and electronic technologies to depict the architecture (pits and ridges) of the normal and abnormal epithelium in the esophagus [11,12], stomach [13,14], and colon [15–19]. The optical zoom (range $\times 60$ to $\times 150$) enlarges microstructures without loss in resolution; the macro objective lens is less powerful but easier to use and requires no distance adjustment. With the electronic zoom the resolution loss does not affect the practical examination if the image is processed in the HDTV standard. NBI is coupled with magnification, either with a macro objective lens (Olympus Evis Exera II) and the electronic zoom, or with an optical zoom (Olympus Evis Lucera Spectrum).

With magnification up to levels of $\times 1000$, an approach to *in-vivo* cytology or histology is proposed with the Olympus endocytoscopy system or the Optiscan-Pentax confocal endoscope that uses laser light. These systems offer an approach to *in-vivo* cytology or histology but are not used in routine endoscopy [20–22].

Endoscopy and patterns of tumor growth in the gastrointestinal mucosa

Benign and malignant neoplastic lesions of the gastrointestinal mucosa are called "superficial" when their appearance suggests that the depth of invasion is limited to the mucosa (m) or the submucosa (sm). In the stomach, the term "early cancer" is also used to describe a superficial carcinoma (m or sm). In the gastrointestinal mucosa, the concept of progressive growth of a clone of neoplastic cells into a conspicuous polypoid lesion is now challenged: in the stomach, the usual morphology of early gastric cancer is flat; and in the colon, small, flat adenomas are common and progress either to polyps or to flat lesions. The flat (nonpolypoid) lesions remain superficial when they adopt a transverse model of growth; other lesions progress to invasive carcinoma in spite of their small size. It is thought that distinct molecular markers might control these differences in growth pattern.

During endoscopy, the diameter of a lesion is evaluated by comparing it with a standard (a graduated probe or biopsy forceps) placed on its side. The gross macroscopic appearance of the lesion is classified into subtypes of type 0 [23], as polypoid (0–I), nonpolypoid (0–II), or, rarely, excavated (0–III). Polypoid lesions can be pedunculated (0–Ip) or sessile (0–Is). Nonpolypoid lesions are slightly elevated (0–IIa), completely flat (0–IIb), or slightly depressed (0–IIc). The proportion of nonpolypoid lesions is estimated to be 80% in the esophagus, 95% in the stomach, and 45% in the colon [23]. The morphology of superficial lesions has prognostic significance, irrespective of the size of the lesion. The depressed type (0–IIc), though rare, plays a significant role as a precursor of advanced cancer.

In Japan, the detection of early gastric cancer has developed from the beginning as a general strategy, using the gastroscope, gas-

trophotofluorography, and the fiber-endoscope. From 1975 to 1978 the endoscopic description of early cancer focused on discolored (pale or red) areas in the mucosa, where minimal alterations of the surface could be revealed by chromoscopy [24–27]. The same approach was adopted for the large bowel after the description of flat adenomas by Muto et al. in 1985 [28]. At first, the Japanese descriptions were treated with skepticism in the West. However, after similar findings were reported by Japanese clinicians in English and US populations, Western clinicians slowly began to acknowledge the role of nonpolypoid neoplastic lesions as precursors of cancer [29–34]. The difference in the interpretation of an abnormal spot by Western and Eastern clinicians confirms the role of cognitive training in the adaptation of the eye to detection: etched in the long-term memory of Western endoscopists is the invariable image of a neoplastic lesion as a protruding abnormality, and flat, discolored spots are not recognized in the absence of a corresponding template in the brain linking the image to neoplasia [35]. There is no doubt that high-resolution endoscopy has proved to be a considerable help in developing the vision of Western endoscopists and in developing new cognitive templates. However, "more" is not necessarily "better," and a large proportion of flat defects that are now visible on the surface of the mucosa have no clinical relevance. Discriminatory analysis is the only protection against over-detection and overtreatment.

Early detection of cancer and screening

Endoscopy is often the initial procedure for the early detection of gastrointestinal cancer in individual screening. Endoscopy is also proposed in organized screening for the small proportion of people who comply with a simpler filter test. Japan offers a good example of the concurrent impact of organized (population-based or occupational) and individual screening on the increased proportion of localized cancer, with improved prognosis in the stage distribution of detected tumors [36] (see **Table 1**). Population-based screening, organized by the Japanese government, was instituted in 1983, the filter tests being gastrophoto-fluorography for stomach cancer and immunochemical fecal occult blood testing (1992) for colorectal cancer. The frequency of superficial cancer (m or sm) in cases detected by organized screening is high in Japan: in the national report on mass screening during 2002 [37], which includes data from population-based and from occupation-based interventions supported by industrial companies, the proportion of superficial cancer was 66.4% for the stomach (4218 cases with pathology staging) and 64.4% for the colon and rectum (3712 cases with pathology staging). On the other hand, the proportion of cancers detected by organized screening in Japan is low: 6969 cases of stomach cancer

Table 1 Stage distribution of cancer for the year 2000 in ten cancer registries in Japan (Myagi, Yamagata, Chiba, Niigata, Fukui, Shiga, Osaka, Nagasaki, Ii-roshima, Aichi) [36]

	Localized*	Regional†	Distant‡
Stomach	54.0%	28.7%	17.3%
Colon	56.3%	26.9%	16.9%
Rectum	52.9%	32.9%	14.2%

* Localized cancer: early or advanced, lymph node-negative.

† Regional cancer: regional lymph node-positive, or regional invasion.

‡ Distant cancer: distant lymph nodes or metastases.

and 10 598 cases of colorectal cancer in 2003 (data from the Report on Health Center Activities and Health Services for the Aged [38]), this is a small proportion of the annual number of cases, estimated to be about 110 000 for stomach cancers and 95 000 for cancers of the colon and rectum [1]. The low yield results from successive and cumulative factors relating to compliance with screening.

The increasing trend toward early detection that has occurred during the last three decades in Japan strongly suggests that individual screening plays a role in early detection. Stomach cancer is a good example. Data from the Osaka Cancer Registry showed that the proportion of localized cancer, which consists of early cancer (m and sm) and advanced, lymph node-negative cancer, rose from 25% in 1975–1977 to 50% in 1993–1995 [38]. The proportion of localized stomach cancer is higher in the ten Japanese cancer registries (54% in 2000) [39], than it is in the nine Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registries in the USA (24% in 1995–2001). In a series of 1226 consecutive cases of early gastric cancer operated on at the National Cancer Center Hospital in Tokyo in the period 2001–2003 [40], the initial detection procedure was gastroscopy for 68.8% of asymptomatic people and for 91.7% of symptomatic people. In the same series, 64.3% of patients were referred from outpatient clinics, 28.1% from private health check-up units, and only 7.6% from organized screening programs. The widespread acceptance of the guidelines on early detection explain the relatively high 5-year survival rate for gastric cancer at all stages that was observed in seven population-based registries (58% in 1993–1996) [41].

Endoscopic detection – a step-by-step methodology

High resolution with image processing is not a substitute for careful exploration of the mucosa during endoscopy. A step-by-step method in the analysis of the lesion is even more important than before because more abnormalities are becoming visible; the risk of overtreatment of lesions with no clinical relevance is also increased.

Step 1 – Cleanliness of the mucosal surface

Any residual solid or liquid matter on the surface of the mucosa after incomplete bowel preparation can mask small, nonpolypoid lesions in the large bowel. The same exigency for cleanliness applies to upper gastrointestinal endoscopy; all particles inside the stomach should be dislodged with a jet of water and aspirated. Oral premedications can be administered 10 minutes before the procedure, including antifoam agents such as dimethylpolysiloxane (simethicone), a solution of N-acetylcysteine, or a proteolytic enzyme solution (pronase) that cleaves the glycoproteins. In the esophagus or stomach, mucolysis is particularly recommended before chromoscopy with methylene blue.

Step 2 – Detection of a suspect area

The surface of the mucosa should be completely explored. During upper gastrointestinal endoscopy, systematic retroflexion is required to explore the esophagogastric junction and the corpus of the stomach. During colonoscopy the recommended scope withdrawal time is 8 minutes. Abnormal areas in the gastrointestinal mucosa should be detected in standard endoscopy without image processing and chromoscopy. As a rule, polypoid neo-

plastic lesions (sessile or pedunculated) are conspicuous, even if they are small. In contrast, nonerosive, flat areas suggestive of neoplasia are usually inconspicuous. Polypoid lesions can be missed in sectors not accessible to frontal vision during the progression or withdrawal of the scope, such as the gastric cardia below the esophagogastric junction, the distal edge of the angulus in the stomach, and the proximal edge of a colonic valve. Nonpolypoid lesions can be missed if the clinician lacks training in recognition of slight changes in the color of the mucosa (more pale or more red), or of a strict line of demarcation within the normal mucosal surface with interruption of the subepithelial vascular network at this line. Among flat lesions, those with a depression deserve special attention because of their tendency to rapid progression, even when they are less than 10 mm in diameter.

Step 3 – Characterization of the lesion

The characterization of polypoid or nonpolypoid lesions relies on the recognition of three elements: gross morphology, the microvascular pattern, and the microarchitecture of the surface epithelium. (Examples of nonpolypoid lesions are shown on **Figures 1–3**).

Gross morphology. Concerns the limits and the relief of the lesion. In the squamous epithelium, iodine-potassium iodide (1.5 to 2% Lugol solution) leaves neoplastic lesions unstained and is the easiest method for assessing the limits of flat neoplastic areas [42]. In the columnar epithelium, chromoscopy with indigo carmine solution (0.1%–0.5%), a nonabsorbable dye, is easy and helpful. Other absorbed dyes have specific indications: application of acetic acid (3%–5%) results in whitening of stratified squamous epithelium, and the mean duration of whitening has also been correlated with histology in the stomach [43]; methylene blue (0.5%) stains intestinal metaplasia dark blue in the esophagus or the stomach; cresyl violet (0.2%) and crystal violet (0.05%), commonly applied in the investigation of early colorectal cancer in Japan, stain columnar cells purple.

The microvascular network. Best explored in transparency (i.e. with no chromoscopy) during endoscopy and with some magnification. With NBI, small vessels are clearly contrasted in dark brown and the subepithelial capillaries reproduce the architecture of the normal surface mucosa: intrapapillary capillary loops (IPCL) with a hair-clip appearance in the squamous epithelium of the esophagus [8]; a honeycomb network around the neck of gastric pits in the oxyntic mucosa of the stomach or coiled subepithelial capillaries in the antral mucosa and transversal collecting venules visible in the deeper layers [3,9]; and hexagonal capillaries around the pits in the colon. In chronic inflammation and in neoplasia the microvascular network is altered. In the squamous epithelium of the esophagus, five types of vessels have been described: type I for normal IPCLs; type II for esophagitis with elongated IPCLs; and types III, IV, and V, with a punctuated pattern, for tumoral neoangiogenesis [8,20]. A study conducted in operative specimens of the esophagus has confirmed the presence of a relationship between the diameter of superficial vessels and the histology, with average vessel diameters of 6.9 μ in normal mucosa, 12.9 μ in m1 cancer, 14.5 μ in m2 cancer, 18.1 μ in m3 cancer, and 20.1 μ in sm cancer [8]. In the columnar-lined esophagus, the microvascular network at the surface of neoplastic areas has relevance for the depth of invasion and the decision on whether endoscopic treatment is justified [10]. In the stomach, *Helicobacter pylori* infection causes a diffuse reddening of the surface of the oxyntic mucosa with regression of

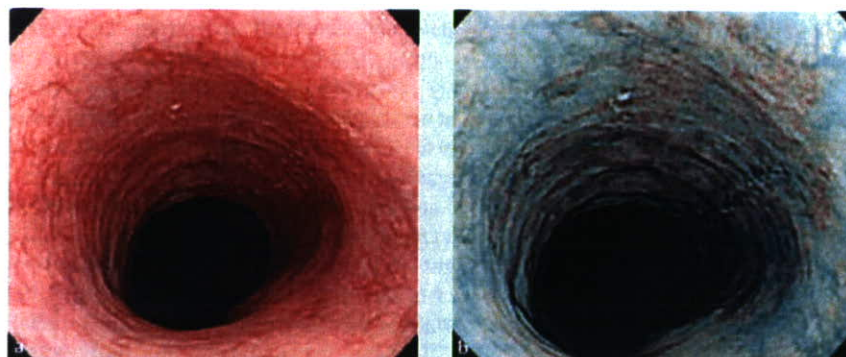


Figure 1 A squamous-cell esophageal cancer (0-IIc), staged m2 ly0, V0 after resection.
a The conventional endoscopic view, showing an area with faint redness and rupture of the microvascular pattern at its margins.
b The endoscopic view with narrow-band imaging (NBI), the altered microvascular network suggesting in-situ carcinoma. The contrast obtained by NBI is almost equivalent to that of an iodine-stained view.

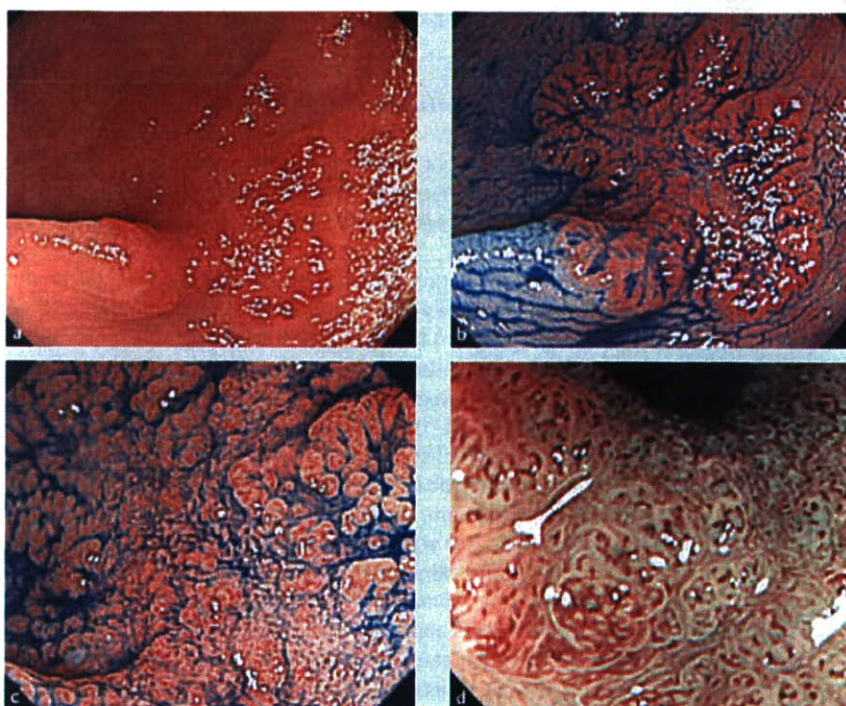


Figure 2 A submucosal adenocarcinoma of the colon (0-IIa + IIc), staged sm1 after resection.
a The conventional endoscopic view, showing an area with faint redness and slight fold convergence.
b The chromoscopic view after staining with indigo carmine: the central depression and the margin of the lesion are enhanced.
c A magnified view after indigo carmine staining, showing an irregular surface pit pattern (Kudo type V-I).
d View with magnification and NBI, showing dilated capillaries at the top of epithelial crests.

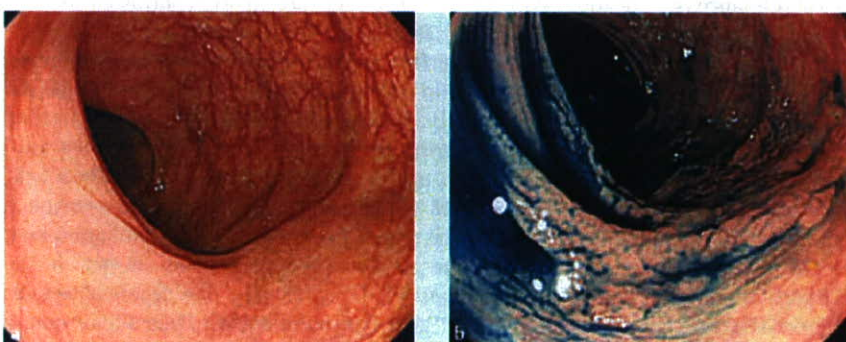


Figure 3 An adenocarcinoma of the colon (0-IIa), staged as intramucosal after resection.
a The conventional endoscopic view, showing an area with faint redness and loss of the microvascular pattern.
b The chromoscopic view after staining with indigo carmine, which demonstrates the lesion and its margins more clearly.

the honeycomb pattern and of collecting venules [14]. In intramucosal cancer, the appearance of abnormal superficial vessels (mesh, coil, or corkscrew) depends on tumor differentiation [6,9,13].

Surface microarchitecture of the surface epithelium. The superficial microarchitecture of the surface epithelium (i.e. depressions and ridges) is visible when using NBI or chromoscopy with the optical zoom or the macro objective lens. Two major contributions to this field have been: (a) the identification of areas with intestinal metaplasia or with a disorganized struc-

ture, suggesting low- or high-grade intraepithelial neoplasia in the columnar-lined esophagus [11,12]; and (b) the analysis of the pit pattern of a neoplastic lesion in the large bowel and its classification using Kudo's scheme [15–17,19], type I describing the regular and narrow pits of normal epithelium, type II describing the enlarged, star-shaped colonic pits found in hyperplastic polyps, types III, IIIs, and IV used to classify low- and high-grade intraepithelial neoplasia, and type V, with an irregular surface (V-I) or an amorphous neutral surface (V-N), suggesting invasive cancer.