

Table 5 カプセル内視鏡の検査施行理由 (185 症例).

	症例数	%
原因不明消化管出血	135	73.0
炎症性腸疾患	10	5.4
消化管ポリポーシス	10	5.4
小腸腫瘍の疑い	7	3.8
腹痛	5	2.7
吸収不良症候群	3	1.6
その他	15	8.1

Table 6 画像記録時間および各臓器の通過時間.

	件数	平均	最短	最長
画像記録時間	194	8:05:187	4:24:21	8:51:47
胃到達時間*(1)	194	0:06:33	2秒	4:27:29
胃到達時間*(2)	187	17秒 (注: 30分以上を除外)		
胃通過時間	189	0:39:20	5秒	6:52:41
小腸通過時間	146	5:04:44	0:17:53	8:28:46

\*: カプセル作動開始から胃に到達するまでの時間

また、2005年6月末までに確定診断がついたと報告のあった原因不明消化管出血70例を対象に、カプセル内視鏡施行前の検査回数とその内容、入院日数、輸血、薬剤などの標準的処置内容から医療費の平均値を算出した。

### III 結 果

#### 1. カプセル内視鏡の検査施行理由

185症例のうち、107例が男性(57.8%)、78例が女性(42.2%)で、平均年齢は57.4歳であった。検査施行理由をTable 5に示す。なお、原因不明消化管出血を除く50症例の大部分は、Peutz-Jehers症候群や家族性腺腫性ポリポーシスなどと診断が確定している症例についての小腸病変評価目的か、他の検査で小腸病変が疑われる症例に対する追加検査としてカプセル内視鏡が行われた。

#### 2. 画像記録時間および各臓器の通過時間

185症例に対して197件のカプセル内視鏡検査を行ったが、機器トラブルによる撮影不良3件を除いた194件の平均撮影時間は8時間5分18秒であった。カプセル作動開始から胃に到達するまでの時間に関しては、194件の平均は6分33秒であったが、食道内に30分以上とどまった7件を除いた187件の平均は17秒であった。胃通過時間の平均は39分20秒(189件)で、小腸通過時間の平

Table 7 原因不明消化管出血症例のうち2005年6月末までに確定診断がついた70症例の内訳.

病変およびその詳細	症例数	%
1. 潰瘍・びらん <sup>1</sup>	24	34.3
潰瘍 <sup>1</sup>	17	24.3
びらん	7	10.0
2. 血管性病変 <sup>1</sup>	18	25.7
Angiodysplasia <sup>1</sup>	14	20.0
小腸静脈瘤	3	4.3
PHE <sup>2</sup>	1	1.4
3. 腫瘍性病変	12	17.1
GIST <sup>3</sup>	3	4.3
良性ポリープ	3	4.3
小腸腺癌	2	2.9
悪性リンパ腫	1	1.4
転移性腫瘍(腺癌)	1	1.4
カルチノイド	1	1.4
粘膜下腫瘍(脂肪腫)	1	1.4
4. クロウン病	7	10.0
5. 小腸外病変	6	8.6
大腸癌	2	2.9
GAVE <sup>4</sup>	2	2.9
胃潰瘍	1	1.4
慢性膵炎	1	1.4
6. ペーチュット病	2	2.9
7. その他	2	2.9
小腸憩室	1	1.4
異常所見なし	1	1.4

1 潰瘍とAngiodysplasiaが重複した症例を1例含む。

2 PHE: portal hypertensive enteropathy

3 GIST: gastrointestinal stromal tumor

4 GAVE: gastric antral vascular ectasia

均は5時間4分44秒(146件)であった(Table 6)。

#### 3. 偶発症

185症例中3例(1.62%)において滞留(retention: 消化管内の狭窄部の口側に、2週間以上カプセルがとどまること)を認め、内視鏡的あるいは外科的処置によりカプセルは回収された。その他には、偶発症の報告はなかった。滞留した3例のうち、1例は小腸腫瘍の疑いで検査が行われ、小腸腫瘍の口側でカプセルは滞留したが、腫瘍の手術時に回収された。非特異的小腸多発性潰瘍の症例では、当初ダブルバルーン内視鏡でカプセルの回収を試みたが、狭窄部位が複数あったため最終的に開腹手術が行われ、その際にカプセルは回収された。これは原因不明消化管出血のために検査を行った症例で、手術によって消化管出血が治ると同時に確定診断が得られた。他の1例は5年間におよぶ原因不明の腹痛患者で、カプセル内視

Table 8 確定診断がついた70症例におけるカプセル内視鏡施行前の医療行為・検査(上・下部消化管内視鏡検査を除く)。

医療行為・検査名	施行平均回数(回)	診療報酬点数(点)	平均経費(円)
小腸 X 線造影	0.6	493	2,958
腹部 CT	0.7	830	5,810
腹部 MRI	0.2	1,220	2,440
腹部血管造影	0.1	1,180	1,180
メッケル憩室シンチ	0.2	1,300	2,600
小腸内視鏡検査*	0.1	1,700	1,700
出血シンチ	0.2	1,300	2,600
輸血(ユニット数)	2.8	450	12,600
入院(治療費を含む)	23.1(日)	2,200	508,200
標準的薬剤費			30,000
カプセル内視鏡施行前の医療費(平均)			570,088

(参考：アメリカにおけるカプセル内視鏡1検査あたりの平均償還価格 985 ドル)

\*：ダブルバルーン内視鏡を含む

鏡により小腸潰瘍を認めて小腸クローン病が疑われ、ダブルバルーン内視鏡で確定診断がつくとともに小腸狭窄部で滞留していたカプセルは回収された。いずれの症例でもカプセルの滞留による腸閉塞は認めず、腹痛などの自覚症状もほとんどなかった。カプセル回収後の患者いずれにも、健康被害は生じなかった。

#### 4. 確定診断がついた原因不明消化管出血70症例の内訳

185症例のうち原因不明消化管出血135例について追跡調査を行い、カプセル内視鏡で得られた所見あるいはそれが契機となって2005年6月末までに確定診断がついたと報告のあった70例の内訳をTable 7に示す。潰瘍あるいはびらんが24症例(34.3%)と最も多く、Angiodysplasiaなどの血管性病変が18例(25.7%)、小腸癌を含む腫瘍性病変が12例(17.1%)、クローン病が7例(10%)で、小腸外病変と判明した症例も6例(8.6%)あった。

#### 5. 確定診断がついた70症例におけるカプセル内視鏡施行前の医療行為および検査の内訳

カプセル内視鏡で得られた所見あるいはそれが契機となって確定診断が得られたと報告のあった70例について、カプセル内視鏡検査施行前の医療行為および検査の詳細について調査した結果をTable 8に示す。なお、具体的な輸血ユニット数が不明の12症例と、転院等により入院日数が不明の13症例については計算から除外した。70症例中40症例(57.1%)において入院の既往があり、合計入院日数の平均は23.1日であった。その中で、

入院日数が60日を越えるものが6例あり、最長入院日数は180日であった。原因不明消化管出血患者に対してカプセル内視鏡を行ない最終診断が得られた場合、不要な検査を繰り返さずに済み、入院期間の短縮に貢献できる可能性が示唆された。

#### 6. 診断未確定であった原因不明消化管出血65例の経過・転帰

2005年6月末時点で診断未確定であった原因不明消化管出血65例を、2006年6月末まで追跡調査した(Table 9)。うち30例(46.1%)はカプセル内視鏡で出血原因が不明な症例であった。65例のうち転院や通院中止などで経過不明の6例を除く59例中、治療や追加検査が行われたのは33例(55.9%)であった。5例(15.2%)において治療が行われ、その内訳は手術3例(メッケル憩室：1、GIST：2)、内視鏡治療2例(十二指腸乳頭部腺腫：1、回腸 Angiodysplasia：1)であった。33例中27例でダブルバルーン内視鏡が追加検査として行われ、確定診断がついたのが4例(薬剤(NSAIDs)性：2、静脈瘤：1、十二指腸潰瘍：1)、疑診例が1例(クローン病疑い)であった。追加検査が行われなかった26症例中3例は他病死(肝癌：2、脳出血：1)したが、19例は再出血なく経過観察が続けられていた。

#### IV 考 按

小腸用カプセル内視鏡の最大の適応は、原因不明消化管出血とされ<sup>11)</sup>、上部・下部消化管内視鏡で出血原因が不明の消化管出血と定義されてい

Table 9 原因不明消化管出血症例のうち 2005 年 6 月末時点で診断未確定 65 症例の追跡調査.

カプセル内視鏡所見	症例数	%
1. 出血原因不明	30	46.2
追加検査あり	15	23.1
1) ダブルバルーン	14(クローン疑い 1, 不明 13)	
2) 手術	1(メッケル憩室)	
追加検査なし	15	23.1
1) 出血なく経過観察中	11	
2) 経過不明	2	
3) 死亡	2(肝癌, 脳出血)	
2. 腫瘍性病変およびその疑い	12	18.4
追加検査あり	6	9.2
1) ダブルバルーン	3(不明 3)	
2) 手術	2(GIST* 2)	
3) 内視鏡治療	1(十二指腸乳頭部腺腫)	
追加検査なし	6	9.2
1) 出血なく経過観察中	3	
2) 経過不明	2	
3) 死亡	1(肝癌)	
3. 潰瘍・びらん	11	16.9
追加検査あり	6	9.2
1) ダブルバルーン	5(薬剤(NSAIDs)性 2, 不明 3)	
2) 小腸内視鏡	1(不明→後日再出血)	
追加検査なし	5	7.7
1) 出血なく経過観察中	2	
2) 経過不明	2	
3) クローン病疑い	1	
4. 出血・血管性病変	10	15.4
追加検査あり	5	7.7
1) ダブルバルーン	4(静脈瘤 1, 不明 3 うち死亡 2)	
2) 内視鏡治療	1(回腸 Angiodysplasia)	
追加検査なし	5	7.7
1) 出血なく経過観察中	4	
2) 再出血	1	
5. 小腸外病変(十二指腸潰瘍)	2	3.1
追加検査あり	1	1.55
ダブルバルーン	1(十二指腸潰瘍)	
追加検査なし	1	1.55
出血なく経過観察中	1	

\* GIST : gastrointestinal stromal tumor

る<sup>10)</sup>。その大部分は小腸からの出血であり、従来の検査法では診断が困難であった<sup>10)</sup>。今回日本で初めての多施設共同研究を行うにあたって、あらかじめ Table 2 に示すような検査対象および選択基準・除外基準を定めた。当初から原因不明消化管出血が検査理由の中で最も多いと予想されたが、実際 185 症例中 135 例 (73.0%) が原因不明消化管出血であった (Table 5)。今回の結果をもとに、ヨーロッパ消化器内視鏡学会が作成したカプセル内視鏡のガイドライン<sup>11)</sup>を参考にして、2005 年 10 月 8 日に神戸で開催された CESG 総会において、

日本人に対する小腸用カプセル内視鏡の適応と禁忌を定めた (Table 10)。なお、これらの適応と禁忌は、機器の進歩や後述する偶発症に対する対処法の発達などの状況に応じて、今後随時見直していく必要がある。

今回使用したカプセル内視鏡は、内蔵されたボタン電池 2 個で 8 時間前後使用可能で<sup>9)</sup>、その電池寿命が画像記録時間に影響する。多施設共同研究を行うにあたって、Table 4 に示すようにカプセル嚥下 8 時間後に検査を終了することにした。しかし施設によっては、9 時間近く画像が記録さ

Table 10 小腸用カプセル内視鏡の適応と禁忌.

## [適応]

原因不明消化管出血  
 狭窄を伴わない炎症性腸疾患  
 消化管ポリポース  
 吸収不良症候群, 蛋白漏出性胃腸症  
 NSAIDsによる小腸粘膜傷害の評価\*  
 他の検査で腫瘍などの小腸疾患が疑われる場合

## [相対的禁忌]

ペースメーカー埋込患者  
 消化管狭窄, 消化管の瘻孔  
 嚥下障害がある場合  
 消化管運動機能障害  
 放射線性小腸炎  
 妊婦

## [禁忌]

腸閉塞  
 滞留時にカプセルの回収を拒否する場合

\* 腸閉塞症状のある患者は除く

れている症例もみられた (Table 6). 一方, 4時間弱で記録が終了しているものもあり, その主原因はデータレコーダ用体外バッテリーの充電不足であると考えられた. 最近, 電池寿命が徐々に長くなりつつあり, 近い将来にはもっと長く画像が記録できるようになるであろう.

カプセル内視鏡は鎮痙剤や鎮静剤が不要で, 腸液が貯留したままの消化管内腔を蠕動運動に伴って進んでいくため, 生理的な状態での画像診断が行える<sup>9)</sup>. カプセルが消化管を通過する時間は, 消化管運動機能の解析に応用できる可能性もあるが, 小腸内の病変を診断する目的を第一に考えると, 検査時間内にカプセルが小腸を通過して大腸内に達する必要がある. 1回のカプセル内視鏡検査によって全小腸の画像が撮影できた割合を全小腸観察率とし, 今回の検討結果と多数例で検討した最新の海外の報告とを比較した (Table 11). Tatarらは, 1施設における連続した200症例について報告している<sup>12)</sup>. Selbyは, 無処置で検査を行った83症例(1)と, カプセル内視鏡を飲み込む15分前にmetoclopramideを10mg飲ませた67症例(2)との比較を行っている<sup>13)</sup>. Tatarらは, 前日の夕方5時から透明な液状の食物(詳細不明)を飲ませ, カプセル内視鏡嚥下後3時間までは絶食水を保たせている. その点がわれわれや他の報告と異なるが, 全小腸観察率は87%であり, カプセル内視鏡は全症例において5日以内に排出された

としている. Selbyは, 無処置では全小腸観察率が76%にとどまったが, metoclopramideを飲ませることにより胃の通過時間が有意に短縮され, 97%の全小腸観察率であったと報告している. 今回の検討結果では, 全小腸観察率が74.1%であったが, これはSelbyの無処置群とほぼ同様であった. 全小腸の画像が撮影できなかった時には, 回腸末端の病変やクローン病が疑われる場合に問題となる. そこで, 一部の施設においては, 症例に応じてmetoclopramideを飲ませて検査をしている.

日本人は胃下垂が多いため, 欧米人に比べて胃の通過時間が長いという予想もあった. しかしTable 11に示すように, 胃の通過時間は短く, むしろ小腸の通過時間が長い傾向が示された. 肉食中心の欧米人に比べて, 穀物食中心の日本人の腸が長い可能性もあり, 大変興味深い結果である. しかし, カプセル内視鏡の通過時間は, 同じ患者でも当日の体調や前処置の有無によって大幅に変化することがわかってきている. また今回比較したデータは, それぞれ検査条件や環境が微妙に異なっているため, これらの結果はあくまで参考値と考えた方が良くであろう. カプセル内視鏡によって消化管運動機能を客観的に解析するためには, 厳しい条件設定が必要である.

カプセル内視鏡は大きさが11mm×26mmであり (Figure 1), 医薬品などのカプセルと比べると若干大きいが, 飲み込めなかったり, 咽頭や気管などに詰まるような症例はなかった. しかし, 潰瘍などのため消化管に狭窄を伴う場合や, 小腸内に比較的大きな腫瘍が存在する時には, その口側でカプセルがとどまって体外に排出されないことがある. カプセルが体内に2週間以上とどまることを滞留 (retention) と言い, カプセル内視鏡の最大の偶発症とされている. カプセル内視鏡が滞留しても, ほとんどの場合は腹痛などの症状を伴わない. また2週間以降にカプセルが自然排出されたり, 下剤などの投薬によって排出されることも多い. 滞留したカプセル内視鏡を, 内視鏡的あるいは外科的処置によって回収した場合が偶発症に相当する. 今回, 185症例中3例 (1.62%) において滞留を認め, 内視鏡的あるいは外科的処置によりカプセルは回収された. これらの患者いずれにも健康被害はみられず, その他にも合併症の報告はなかった. なお, この偶発症の頻度は, Ron-

Table 11 カプセル通過時間・全小腸観察率の海外との比較.

報告者	胃通過時間(分)	小腸通過時間(分)	全小腸観察率
CESG	39.3±38.1	304.7±103.3	146/197(74.1%)
Tatar EL et al <sup>12)</sup>	44.7±64	251 ±97	174/200(87 %)
Selby W <sup>13)</sup> (1)*	114.9±32.6	295.2±31.9	63/ 83(76 %)
(2)*	26.6±2.9	234.8±8.7	65/ 67(97 %)

\* : (1)無処置グループ, (2) metoclopramide (10 mg) 飲用グループ.

donotti らによる 733 症例中 14 例 (1.9%) という報告<sup>14)</sup>とはほぼ同程度であった.

カプセル内視鏡の診断能は, 小腸疾患や小腸出血の診断において, 小腸 X 線造影<sup>2)</sup>やプッシュ式小腸内視鏡<sup>3)-6)</sup>より優れていると報告されている. また多数の文献のメタアナリシスから, 血管造影やシンチグラフィを含む他の様々な検査よりも優っているとされている<sup>7)</sup>. さらに最近の多数例における検討でも, 原因不明消化管出血 293 症例中 213 例 (72%) において, カプセル内視鏡によって確実な所見 (findings) が確認されたと報告されている<sup>15)</sup>. 一方, カプセル内視鏡で小腸に出血などの所見がみつかったとしても, それだけでは必ずしも確定診断には至らず, 最終的な結果 (outcome) が得られたことにはならないとの意見が出始めた. そこでカプセル内視鏡を行ったあとにプッシュ式小腸内視鏡<sup>16)</sup>や術中内視鏡<sup>17)</sup>を行って結果 (outcome) を得ようとする試みが行われている.

日本では, ダブルバルーン内視鏡を Yamamoto ら<sup>18)</sup>が開発したこともあり, カプセル内視鏡が先行して広まった欧米とは逆に, 2005 年末時点においてダブルバルーン内視鏡の方がカプセル内視鏡よりも検査件数が多い. ダブルバルーン内視鏡は, 内視鏡先端とオーバーチューブ先端の 2 つのバルーンを組み合わせて操作することで, 腸管を短縮しながら深部小腸に挿入していく新しい挿入概念に基づいた内視鏡で, 生検や内視鏡処置が可能である<sup>18)</sup>. そこで, カプセル内視鏡でまずスクリーニングを行って小腸病変の場所の見当をつけてから, ダブルバルーン内視鏡で精密検査や内視鏡的治療を行うという方法がいくつかの施設で行われている.

今回検討した原因不明消化管出血 135 症例中, カプセル内視鏡で得られた所見あるいはそれが契機となって確定診断がついたと報告があった症例は 70 例 (51.9%) であった (Table 7). 70 例中

30 例 (42.9%) でダブルバルーン内視鏡が施行され, 内視鏡的に治療が行われたり生検で確定診断が得られて手術となった症例も多数あった. なお, 70 例中 34 例 (48.6%) は, カプセル内視鏡の所見のみで確定診断がつき, 投薬治療や手術が行われた. 一方, 2005 年 6 月末時点で診断未確定であった 65 例のうち経過不明の 6 例を除く 59 例中, 33 例 (55.9%) において治療や追加検査が行われた. 手術などの治療により, 33 例中 5 例 (15.2%) が治癒した. 追加検査としてダブルバルーン内視鏡が 27 例に行われたが, 確定診断がついたのは 4 例 (14.8%), 疑診例が 1 例にとどまった.

カプセル内視鏡による原因不明消化管出血の診断率は, 検査時点で明らかな出血が続いている症例では 92.3% であったのに対して, 過去に出血があった症例では 12.9% にとどまったとの報告がある<sup>16)</sup>. 今回, カプセル内視鏡もその後のダブルバルーン内視鏡も, このような検査のタイミングに関しては考慮していなかった. 日本でカプセル内視鏡が認可され, 原因不明消化管出血の検査が広く行われるようになる前に, 確実な診断につながる適切な検査のタイミングを検討する必要がある<sup>19)</sup>.

確定診断がついた 70 症例中, 小腸癌を含む腫瘍性病変が 12 例 (17.1%) 見つかった. 他にも多数の小腸病変が発見され, 従来病変が少ないと考えられてきた小腸の診断学に関する認識を, 今後大きく変えていかななくてはならない. 海外では Angiodysplasia などの血管性病変が最も多いという報告が多いが, 血管性病変は 18 例 (25.7%) にとどまり, 潰瘍あるいはびらんが 24 症例 (34.3%) と最も多かった. これは, ダブルバルーン内視鏡で検討した Yamamoto ら<sup>18)</sup>の結果と合致している. ただし, 潰瘍あるいはびらんと診断がついてもその真の原因が不明で, 非特異的小腸潰瘍とされている症例があり, 小腸の潰瘍性病変の成因に

については今後さらに検討を続けていく必要がある。血管性病変のうち「Angiodysplasia」の用語は、海外の報告と比較するために用いたもので、本来は「angiectasia」や「AV-malformation」などの用語を用いて細かく分類する必要があり、今後の検討課題である。またPHE(portal hypertensive enteropathy)<sup>20)</sup>は、新しく提唱された疾患概念で、肝硬変や門脈圧亢進症の際に、小腸内に多発性の血管拡張像や、Angiodysplasiaに類似した所見や発赤、静脈瘤や活動性の出血を認める症例とされている。今後カプセル内視鏡がさらに普及していくにつれて、このような新しい疾患概念が次々と生まれてくる可能性が高い。

アメリカにおける消化管出血の発症件数は、1年間に10万人あたり約100件とされ、30万回もの入院が必要になると推定されている<sup>21)</sup>。消化管出血のうち原因不明消化管出血の割合は約5%とされ、それらは診断や治療が困難であり、再発を繰り返すことが多いため、大きな問題となっている<sup>10)</sup>。日本にはこのような疫学的なデータがないため、アメリカに準じて推定すると、年間約12万件の消化管出血が発症し、そのうち約6,000件が原因不明消化管出血に相当する。原因不明消化管出血症例に対してカプセル内視鏡をファーストチョイスにすると、不要な検査を繰り返さずに済み、入院期間が短縮することにより、医療費の削減が期待できる。

## V 結 論

小腸用カプセル内視鏡は、原因不明消化管出血などの小腸疾患を有する日本人患者にとって安全かつ有用な検査法である。

## 謝 辞

画像診断について御指導を賜った、東京都立墨東病院の榎信廣先生ならびに社会保険中央総合病院の高添正和先生、ダブルバルーン内視鏡に関してその技術指導などで惜しみないご協力をいただいた、自治医科大学消化器内科の菅野健太郎教授、山本博徳助教授、岩本美智子先生に心より感謝申し上げます。また本研究に関わる調査を実施した、カプセル内視鏡研究会事務局の山崎範子さん、安武恵子さんおよび中里淳子さんに深謝いたします。

## 文 献

1. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000 ; 405 : 417.
2. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 999-1005.
3. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 349-53.
4. Ell C, Remke S, May A et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002 ; 34 : 685-9.
5. Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003 ; 52 : 1122-6.
6. Mata A, Bordas JM, Feu F et al. Wireless capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a comparative study with push enteroscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 189-94.
7. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2407-18.
8. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 572-8.
9. 中村哲也, 白川勝朗, 中野道子ほか. カプセル内視鏡の現状と未来. *Gastroenterol Endosc* 2005 ; 47 : 305-12.
10. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP et al. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 201-21.
11. Rey JF, Gay G, Kruse A et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline for video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2004 ; 36 : 656-8.
12. Tatar EL, Shen EH, Palance AL et al. Clinical utility of wireless capsule endoscopy: experience with 200 cases. *J Clin Gastroenterol.* 2006 ; 40 : 140-4.
13. Selby W. Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 61 : 80-5.
14. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M et al. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 62 : 712-6.
15. Fireman Z, Friedman S. Diagnostic yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Digestion* 2004 ; 70 : 201-6.
16. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E et al.

Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy : Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 643-53.

17. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2005 ; 61 : 826-32.

18. Yamamoto H, Kita H, Sunada K et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 ; 2 : 1010-6.

19. Nakamura T. When is the optimal timing for performing video capsule endoscopy for obscure gastro-

intestinal bleeding? *J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 322-3.

20. Palma GDD, Rega M, Masone S et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension : a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc.* 2005 ; 62 : 529-34.

21. Goldfarb NI, Phillips A, Conn M et al. Economic and health outcomes of capsule endoscopy : Opportunities for improved management of the diagnostic process for obscure gastrointestinal bleeding. *Disease Management* 2002 ; 5 : 123-35.

論文受付 平成18年 2月10日

同 受理 平成19年 1月17日

## THE FIRST MULTICENTER STUDY OF CAPSULE ENDOSCOPY IN JAPAN : CLINICAL OUTCOME OF OBSCURE GASTROINTESTINAL BLEEDING

Tetsuya NAKAMURA<sup>1)</sup>, Tetsuo ARAKAWA<sup>2)</sup>, Hidemi GOTO<sup>3)</sup>,  
Yukihiro SAKURAI<sup>4)</sup>, Hisao TAJIRI<sup>5)</sup>, Shin'ichi TAKAHASHI<sup>6)</sup>,  
Mitsuo IIDA<sup>7)</sup>, Tsutomu CHIBA<sup>8)</sup>, Toshifumi HIBI<sup>9)</sup>  
AND Akira TERANO<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Endoscopy, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan.

<sup>2)</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

<sup>3)</sup>Therapeutic Medicine, Department of Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>4)</sup>The Division of Gastroenterology, NTT East Japan Kanto Medical Center, Tokyo, Japan.

<sup>5)</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>6)</sup>Third Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>7)</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

<sup>8)</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University, Kyoto, Japan.

<sup>9)</sup>Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>10)</sup>The president, Dokkyo University, Saitama, Japan.

**Background** : Capsule endoscopy (PillCam™ SB, Given Imaging, Yoqneam, Israel) is the first line tool for the examination of the small bowel. However, it is not approved yet in Japan. The first multi-center study of capsule endoscopy in Japan was conducted to investigate its clinical outcome and usefulness for obscure gastrointestinal bleeding (OGIB). **Methods** : Between February and October 2004, 197 cases of 185 patients were examined by capsule endoscopy in 9 hospitals in Japan. **Results** : The main indication of examinations was OGIB (135/185 patients, 73%). Gastric and small-bowel transit time was  $39.3 \pm 38.1$  and  $304.7 \pm 103.3$  minutes, respectively. Capsule retention that required endoscopic or surgical retrieval occurred in 3 cases (1.62%). Clinical outcome was obtained 70 of 135 OGIB cases (ulcer or erosion : 34.3%, vascular : 25.7%, neoplasia : 17.1%, Crohn's disease : 10%, and others). Capsule endoscopy is useful for early diagnosis of OGIB and it may contribute to shorten admission period. **Conclusion** : Capsule endoscopy is safe and useful examination for Japanese patients.

## 【消化器疾患を対象としたPDT施行の安全ガイドライン】

### 1. 目的

本安全ガイドラインは、消化器疾患(表在型食道癌、表在型早期胃癌など)を対象としたPDTを施行する際の患者および医師・医療従事者の安全性を確保することを目的に遵守事項をまとめたものである。

なお2005年7月現在において、消化器疾患を対象としたPDTのうち日本で保険適用となっているのは、フォトリソ注とエキシマダイレーザーまたはYAG-OPOレーザーを用いたPDTで、表在型食道癌および表在型早期胃癌が対象である。これ以外の消化器疾患を対象とするPDTについてはまだ研究段階であるため、文末に参考事項として付記する。

### 2. PDTを施行するための医療機関・医師の条件

#### 1) 医療機関の条件

消化器疾患(表在型食道癌、表在型早期胃癌など)を対象としたPDTを施行するためには、PDT施行に必要な十分な内視鏡、レーザー装置や遮光管理などの設備・機器を有するとともに、当該設備・機器の取扱いに習熟し、かつPDTに用いる薬剤に関する知識を有する(下記2)の医師が所属している医療機関で実施することが必要である。

なお、補助的な診断装置として超音波診断装置、CT装置などを有していることが望ましい。

このような医療機関として、日本レーザー医学会<sup>1)</sup>の認定施設または指導施設、日本消化器内視鏡学会の指導施設<sup>2)</sup>が適切である。

#### 2) 医師の条件

PDT施行医は、日本光線力学学会会員、日本消化器内視鏡学会の専門医、日本レーザー医学会の専門医または指導医であることが望ましい。

### 3. 添付文書、取扱い説明文書の熟知、保管ならびに遵守

PDTを施行しようとする医師・医療従事者は、PDTに用いる医薬品(フォトリソ注)の添付文書およびレーザー装置(エキシマダイレーザーPDT EDL-1・PDT EDL-2, YAG-OPO レーザー1000)の取扱説明文書を熟読しなければならない。また当該医療機関は、当該文書類を、PDTを施行する場所に、常時閲覧できるように保管しなければならない。

医療機関の開設者は、レーザー装置の保管管理者に添付文書の記載内容を遵守させ、レーザー装置の保管管理者は装置使用者に上記添付文書の記載内容を遵守させなければならない。

また、万一医薬品の副作用あるいはレーザー装置の故障等の場合は速やかに製薬メーカーあるいはレーザー装置の販売業者または製造業者にその副作用・故障の内容を連絡すると共に、必要に応じて監督官庁にも報告しなければならない。

### 4. PDTの対 表在型食道癌・表在型早期胃癌

表在型食道癌のうち、深達度が浅くリンパ節転移のない症例に対しては、内視鏡的粘膜切除が行われる<sup>3)</sup>。食道癌の場合、手術による侵襲が高いことから、手術を望まない症例や全身状態不良で根治手術が困難な症例、粘膜下層に達している症例などに対しても内視鏡的粘膜切除が行われることがある。また食道扁平上皮癌に対しては、放射線化学療法も良好な治療成績が示されている。従って、PDTは内視鏡的粘膜切除による根治が不可能で、かつ外科手術や放射線化学療法も困難である場合の治療法になる。

表在型早期胃癌のうち、2cm以下の粘膜内にとどまる分化型腺癌に対しては、内視鏡的粘膜切除が治療法の一選択となっている<sup>4)5)</sup>。それ以外の表在型早期胃癌に対しては、基本的には外科手術が選択される。従って、PDTは内視鏡的粘膜切除および外科手術が不可能または困難な場合の治療法になる。

1)内視鏡的粘膜切除など根治的治療が可能な患者は、これらの治療法を優先すること。



- 2) PDTが適応となる表在型食道癌は、横への広がり1/3～1/2周程度で2×2cm以内の内視鏡的に一視野でとらえられる範囲内にあり、かつ内視鏡的粘膜切除が不可能な上皮内から粘膜下層までの腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がないもの。
- 3) PDTが適応となる表在型早期胃癌は、次の腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がなく、内視鏡的粘膜切除が不可能なもの。
  - ア. 潰瘍を伴わない長径1～3cm程度の粘膜下層までの腫瘍
  - イ. 潰瘍を伴う長径2cm程度以下の粘膜下層までの腫瘍
- 4) 表在型食道癌の内視鏡的診断基準および内視鏡的所見については、食道癌取扱い規約1999年2月改訂【第9版】<sup>6)</sup>に、表在型早期胃癌の内視鏡的診断基準および内視鏡的所見については、胃癌取扱い規約1999年9月改訂【第13版】<sup>7)</sup>にそれぞれ詳細に記載されているのでそれを参照すること。

## 5. PDT施行を安全に行うための遵守事項

PDT施行を安全に行うために遵守すべき事項を、治療の流れにしたがって示す。

### 1) 治療前の検査

添付文書の効能・効果に該当することを、前述の表在型食道癌あるいは表在型早期胃癌の内視鏡的診断基準および内視鏡的所見にしたがって確認すること。生検による組織型の評価を必ず行い、超音波内視鏡などによる深達度の評価も行うことが望ましい。

末梢血液、生化学、凝固、感染症の有無など、内視鏡検査に必要な項目に関する評価を行なっておくこと。PDTに用いる薬剤が胆汁排泄型であることから、特に肝機能に注意しておくこと。

胸部・腹部X線検査、超音波診断装置、CTなどによる画像診断上、リンパ節転移や他臓器転移がないことを確認しておくこと。

### 2) PDT施行前の機器の点検

薬剤投与前の始業時点検(使用前の目視点検、動作チェック)を必ず実施し、動作に異常のないことおよび先端出力のパワーチェックを行うことによりレーザー光出力を確認すること。パワーチェックの結果、レーザー光出力が大幅に低下している場合はプローブと本体部との接続状態の確認及びプローブ先端部や接続用コネクタ部の汚れがないことを確認し、再度パワーチェックを行うこと。それでも低下している場合は、ガス交換あるいは色素交換を考慮する(エキシマダイレーザー使用時)。

なお、プローブは毎回交換することが望ましい。また施行中にプローブの破損等によりレーザー光出力の低下をきたす恐れがあるため、常に予備のプローブを準備しておくこと。

### 3) 薬剤の調製、投与

フォトリン注の場合は1バイアル(75mg)あたり5%ブドウ糖注射液30mLを加えて溶解し、2.5mg/mL溶液を泡立てないように調製する。色が濃いので、十分に攪拌して溶解していることを確認すること。

フォトリン注は、2mg/kgを静脈内にゆっくりと注射する。注射の際には、血管外に漏らさないよう注意すること。投与量の確認は、必ず複数の医療従事者で行うこと。

### 4) 投与後の管理(特に光線過敏症を避けるために)

PDTに用いる医薬品は光感受性があるので、患者の光線過敏症を防ぐため、遮光カーテンなどで直射日光を避け、照度をコントロールした室内で過ごさせる必要がある。フォトリン注の場合は、照度を100ルクスから300ルクスにするよう規定されている。

また、クロレラ加工品やドクダミ、セロリなど大量に摂取すると光線過敏症が強く現れる恐れのある食品の摂取や、外出時の注意などを記載した患者への説明文書(PDT施行時・施行後の患者管理)を患者に説明・理解させて、所持させておくこと。

### 5) PDT施行時

#### (1) レーザー光照射に際しての注意

PDT施行時は、患者、医師・医療従事者は保護眼鏡を着用し、レーザー装置の取扱説明書にしたがって照射を行なう。消化管の蠕動、呼吸性移動や心拍動に注意し、照射ムラが生じないように常に病巣部位に一定のレーザー光を照射すること。病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、できるだけ抑えるよう注意すること。

通常、適応されるレーザー光照射は次のように行われる。

- ・表在型食道癌：照射エネルギー密度(J/cm<sup>2</sup>)60~150
- ・表在型早期胃癌：照射エネルギー密度(J/cm<sup>2</sup>)60~200

照射時間の計算式：

$$\text{照射時間 (秒)} = \frac{\text{照射エネルギー密度 (J/cm}^2\text{)} \times \text{照射面積 (cm}^2\text{)}}{\text{先端出力 (mJ/パルス)} \times \text{パルス周波数 (Hz)} \times 1/1000}$$

- (2) PDT施行中に患者の状態に異常がおきたときは、照射停止スイッチを押して照射を中断してから内視鏡を取り出すこと(この場合、照射時間などの照射条件は記憶されているので、患者の状態が回復してから、照射開始スイッチを押すと照射を継続することが可能である)。
- (3) PDT施行中にレーザー出力など明らかに装置に異常があると思われたときは、まず照射停止スイッチを押して照射を中断してからそれまでの照射時間などの照射条件を記録し、プローブを内視鏡から抜去した後、装置を点検すること。装置点検後に照射を再スタートする時には、それまでの照射条件が保持されている場合は照射開始スイッチを押して照射を継続すること(それまでの照射条件が保持されていない場合は、記録していた照射時間などの照射条件を確認してから照射を行うこと)。
- (4) PDT施行中に鎮静剤を用いる場合にはパルスオキシメーターを装着し、血圧が不安定な場合には自動血圧計を装着するなど、患者の状態に注意すること。なお、パルスオキシメーターの機種によっては、長時間の装着で皮膚障害を起こすとの報告があり注意が必要である。酸素吸入を行いながらPDTを施行する場合、通常の大気酸素濃度にする。

#### 6) PDT施行後

PDT施行後は、レーザー潰瘍に対して抗潰瘍剤を投与するなど適切な治療を行うこと。また定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、治療した病巣の経過を観察すること。

#### 7) 遮光制限期間の管理

薬剤投与後、添付文書の記載にしたがい、フォトフリン注の場合は1ヵ月後に光線過敏反応試験を行なうこと。光線過敏反応陰性の場合には日常生活に戻るが、しばらくの間は直射日光を避けた方がよい。陽性の場合には更に陰性になるまで遮光制限を行うこと。なお患者が自宅で遮光制限が守れる場合には、PDT後2週間での早期退院も可能であるが、光線過敏症について患者が十分理解し、万一の際の対策がとられていることが必要である。

#### 8) インフォームドコンセントの実施

治療効果、副作用、合併症などについて十分説明し、患者およびその家族の同意を得ること。

### 6. PDTに用いる医薬品・レーザー装置の納入業者の遵守事項

#### 1) 添付文書、取扱い説明書などの資料提供の義務

PDTに用いる医薬品・レーザー装置を販売・供給する業者は、医薬品・レーザー装置の納入にあたり、納入医療機関ならびに医師・医療従事者に、適正使用のために必要十分な添付文書、取扱説明書、患者への説明文書などの資料を提供するとともに、十分な説明を行わなければならない<sup>8,9,10</sup>。また、PDT手技ビデオなどを用いた技術講習会を単独あるいは関連学会の協力を得て開催し、PDT施行が安全かつ効果的に行なわれるよう配慮しなければならない。

なお、レーザー装置に添付する添付文書及び取扱説明書に記載すべき内容は、昭和55年4月22日厚生省薬務局審査課長通知 薬審第524号【レーザー手術装置について<sup>11)</sup>】の別紙【レーザー手術装置の使用上の注意事項】を準用すること。

また、保守点検に関して、【本装置は始業時点検(使用前の目視点検、動作チェック)、使用中点検(正常動作しているかチェック)、及び終業時点検(使用后、次回に備えての整備と清掃)を行うこと。】を記載すること。

## 2)レーザー装置納入時の確認事項と確認書の発行

レーザー装置の納入にあたっては、平成3年8月6日厚生省薬務局医療機器開発課事務連絡 審査実務連絡<sup>12)</sup>の別紙2【製造業者又は販売業者の遵守事項】に準じ、下記事項を確認し、販売・供給業者の担当者と納入医療機関の装置の管理者及び使用者が署名捺印した確認書を2通作成し、両者が各1通保管するものとする。

### 【レーザー装置納入時の確認事項】

- (1)装置保管管理者(正・副最低2名)が定められていること。
- (2)装置使用者登録名簿が作成されていること。
- (3)装置使用予定者が、管理者によって指定されていること。
- (4)装置使用予定者は、薬剤及び装置の操作法、安全管理法、危険防止法や手技などの技術講習会を受講していること。
- (5)装置の電源が鍵によって投入できるものにあつては鍵の保管の方法を定めること。
- (6)装置の波長に適合した専用の保護メガネが備え付けられていること。
- (7)保護接地端子が確保されていること。

### 【参考文献およびURL】

- 1)日本レーザー医学会 <<http://www.jslsm.com/>>
- 2)日本消化器内視鏡学会指導施設認定基準 <[http://www.jges.net/seido/sidou\\_sinsei.html](http://www.jges.net/seido/sidou_sinsei.html)>
- 3)食道癌治療ガイドライン2002年12月版(編集:日本食道疾患研究会, 発行:金原出版株式会社)
- 4)胃癌治療ガイドライン第2版 <<http://www.jgca.jp/guideline/index.html>>
- 5)胃癌治療ガイドライン 医師用 2004年4月改訂【第2版】(編集:日本胃癌学会, 発行:金原出版)
- 6)食道癌取り扱い規約 1999年2月改訂【第9版】(編集:日本食道疾患研究会, 発行:金原出版)
- 7)胃癌取り扱い規約 1999年9月改訂【第13版】(編集:日本胃癌学会, 発行:金原出版)
- 8)日本工業規格【JIS C6802:1997(レーザー製品の安全基準)】
- 9)医用レーザー臨床応用安全使用指針1988(日本レーザー医学会, 日本医科器械学会)
- 10)レーザー安全ガイドブック第3版(監修:通商産業省工業技術院, 編集:(財)光産業技術振興協会, 発行:新技術コミュニケーションズ)
- 11)昭和55年4月22日厚生省薬務局審査課長通知 薬審第524号【レーザー手術装置について】
- 12)平成3年8月6日厚生省薬務局医療機器開発課事務連絡 審査実務連絡91-7【レーザー手術装置の治験データの添付免除について】

### <参考事項>

#### 1. PDT施行時(レーザー光照射時)の工夫

一般的に使われている電子内視鏡ではレーザー光照射時に画像が乱れるので、ファイバースコープに体外式のビデオカメラを接続して、モニター上で病巣を観察する。ビデオカメラに630 nmの光を大幅にカットする干渉膜フィルター<sup>13)</sup>を装着すると、より明瞭に観察できる。内視鏡は食道では斜視鏡を、胃では側視鏡を用いると良い<sup>13)</sup>。直視鏡を用いる場合、食道や胃内の一部など、内視鏡からみて接線方向となる病巣に対してPDTを行う場合は、内視鏡先端に透明フードを装着してレーザー照射を行うと良い場合がある<sup>14)</sup>。

食道癌に対するPDT施行時には、ヨード染色により正確な病巣範囲を確認しておくといふ。

胃癌に対するPDT施行時には、インジゴカルミン散布により病巣の境界を確認し、照射範囲を事前にマーキングしておくといふ<sup>15)</sup>。一般的には、病巣全体とその周囲5mm幅に対してレーザー光を照射する方法<sup>16)</sup>が行われている。

病巣が広い場合や、粘膜下層に深く浸潤している場合には、フォトフリン注の特性(投与48時間から72時間後に正常組織と病巣との薬剤濃度差がピークとなること)を利用して、フォトフリン注投与48時間後と72時間後にレーザー照射を行うと効果的である<sup>17)</sup>。

## 2. 表在型食道癌, 表在型早期胃癌に対するPDTの適応拡大

内視鏡的粘膜切除は様々な手技が開発され、その適応拡大がなされている。また高齢者に対しても、安全に外科手術が行えるようになってきている。しかし、外科手術により著しいQOLの低下が予想される場合で、かつPDTにより根治が期待できる場合には、患者および家族に対して十分な説明を行って同意を得たのち、PDTを選択した方がよい場合がある。また病名を告知した患者が外科手術を拒否し、内視鏡的粘膜切除による根治の可能性が低い場合(粘膜下層に浸潤している時など)には、PDTが適応となる。なおこのような場合には、化学療法や内視鏡的粘膜切除、ポリペクトミーなどを行ったのちにPDTを行えばより効果的である。

一般的に、食道癌や胃癌に対する内視鏡的粘膜切除後の遺残・再発病変は、PDTの良い適応になると考えられている。また、食道癌に対する放射線化学療法後に局所的に遺残した癌に対してPDTが効果的であるという報告<sup>14,18)</sup>がある。

## 3. 表在型食道癌, 表在型早期胃癌以外の消化器疾患に対するPDTの適応拡大

表在型食道癌, 表在型早期胃癌以外でもフォトフリン注を用いたPDTの有効性が示されている消化器疾患がいくつかある。しかし、現時点の日本では保険適用となっていないこと、効果が示された症例数が限られていることなどから、まだ研究段階であることを十分認識する必要がある。他に治療法がない場合や、患者の強い希望がある場合には、患者に対してその効果と安全性について十分説明すると同時に、そのような治療の経験がある施設または医師に紹介することが望ましい。また治療施行前に、各施設の生命倫理委員会の承認を得ることが必要である。

### 1) バレット食道の癌化予防

逆流性食道炎やバレット食道が多く、食道腺癌の頻度が高い欧米において、予防医学の観点から行われている<sup>18)</sup>。現在の日本では、バレット食道腺癌の頻度が少なく、臨床応用している施設はまだないが、将来的には行われる可能性がある。

### 2) 進行食道癌

欧米などでは、PDTは手術不能・化学放射線療法が無効な進行食道癌に対する姑息的治療として認可されていて多数の治療が行われている<sup>20)</sup>。

### 3) 進行胃癌

進行胃癌に対するPDTの単独治療は、狭窄解除・出血防止・腫瘍量減少などを目的とする姑息的治療にとどまる。隆起型で筋層程度までの浸潤にとどまる進行胃癌に対しては、ポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除を行って腫瘍量を減少させたのちにPDTを行うと局所治癒が得られる場合がある<sup>17)</sup>。

### 4) 進行胆道癌

手術不能の進行胆道癌に対して、PDTとステント留置を行うと患者の生命予後が延びたとの報告があり<sup>21)</sup>、日本でも一部の施設で検討されている<sup>22)</sup>。

### 5) 直腸癌

直腸下部など穿孔の危険が少ない場所に生じた直腸癌の一部に対して、PDTが有効であったとの報告がある<sup>23)</sup>。

### 6) その他

咽頭、十二指腸、小腸、大腸(結腸)などの病変に対するPDTの臨床応用が試みられているが、まだ十分な安全性や治療効果は確立されていない。

#### 4. 光線過敏症以外のPDTの合併症

国内における表在型早期胃癌に対するPDTでは、出血を1例に認めたのみで、穿孔などの重篤な合併症の報告はない。

食道では、フードを装着しない直視鏡でレーザー照射を行うと、接線方向となる上に食道壁の蠕動運動や心拍動などの影響で病巣以外に広範囲にレーザーが照射されることが多い。このような場合、特に内視鏡的粘膜切除後や放射線化学療法後の食道癌では、縦隔炎や食道狭窄をきたすことがあるので注意が必要である。

進行癌など、適応をこえた病巣に対してPDTを行う場合には、狭窄や穿孔などの合併症が起り得ることに十分注意すべきである。

#### 5. PDTに使用するレーザー装置について

フォトリソ注を用いたPDTには、630nmのレーザー光を発振するレーザー装置が必要であり、日本で最初に保険適用となったのはエキシマダイレーザーである。YAG-OPOLレーザーとフォトリソ注を用いたPDTでも、同程度の治療効果が確認され<sup>24,25)</sup>、保険適用となった。欧米ではこれらのレーザー装置ではなく、小型で安価な半導体レーザーがフォトリソ注を用いたPDTに用いられているが、日本では認可されていない。

なおフォトリソ注以外の薬剤をPDTに用いる場合には、その薬剤に対応した波長のレーザー光を発振するレーザー装置が必要となる。

#### 6. フォトリソ注以外の薬剤を用いたPDT

フォトリソ注以外にもPDTに適した薬剤があり、その安全性と効果が認められているものもある。しかし、現時点の日本では消化器疾患に対して保険適用となっていないこと、効果が示された症例数が限られていることなどから、まだ研究段階であることを十分認識する必要がある。他に治療法がない場合や、患者の強い希望がある場合には、患者に対してその効果と安全性について十分説明すると同時に、そのような治療の経験がある施設または医師に紹介することが望ましい。また治療施行前に、各施設の生命倫理委員会の承認を得ることが必要である。

##### 1) レザフィリン (mono-L-aspartyl chlorin e6)

注射用レザフィリン100mgとその専用レーザーである半導体レーザー (PDレーザー) との組み合わせによるPDTが、早期肺癌<sup>26)</sup> に対して保険認可されている。消化器疾患に対してもフォトリソ注によるPDTと同等の治療効果が期待でき、遮光制限期間がより短時間で済むことから、消化器疾患に対してもその治療効果が期待される。

##### 2) 5-ALA (amino-levulinic acid)

欧米を中心に、 Barrett 食道の癌化予防や Barrett 食道腺癌に対する治療に用いられている<sup>27)</sup>。また、蛍光診断用の薬剤として評価が高い。PDTに用いた場合、比較的浅い病巣に効果が限られることや、肝毒性を生じることがあるため注意が必要である。

##### 3) フォスカン (mTHPC)

欧米において認可された新しいPDT用の薬剤で、深部に浸潤する病巣に対しても治療効果が示されている<sup>28)</sup>。

#### 【参考文献】

- 13) 三村征二郎：早期食道癌，早期胃癌に対するPDT. PDTハンドブック，加藤治文監修，医学書院，東京，p27-42, 2002
- 14) Nakamura T, Fukui H, Shirakawa K, et al: Photodynamic therapy of superficial esophageal cancer with a transparent hood. *Gastrointest Endosc* 60:120-124, 2004.
- 15) Nakamura T, Fukui H, Ishii Y, et al: Shape-memory alloy loop snare for endoscopic photodynamic therapy of early gastric cancer. *Endoscopy*. 32: 609-613, 2000.

- 16) 三村征四郎, 一居誠, 佐藤正之ほか: 早期胃癌の光化学療法—照射方法と患者管理. 診療と新薬22: 1351-1363, 1985.
- 17) Nakamura T, Shirakawa K, Fujimori T, et al: Photodynamic therapy in gastric cancer. *Acta Endoscopica*. 33: 521-529, 2003.
- 18) Yano T, Muto M, Minashi K, et al: Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 62: 31-36, 2005
- 19) Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL: Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc*. 58: 183-8, 2003.
- 20) Litle VR, Luketich JD, Christie NA, et al.: Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg*. 76: 1687-92, 2003.
- 21) Ortner ME, Caca K, Berr F, et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 125: 1355-63, 2003.
- 22) Suzuki S, Inaba K, Yokoi Y, et al.: Photodynamic Therapy for Malignant Biliary Obstruction: A Case Series. *Endoscopy* 36: 83-87, 2004.
- 23) Nakamura T, Fukui H, Ishii Y, et al: Photodynamic therapy with polypectomy for rectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 57: 266-269, 2003.
- 24) Yoshida K, Suzuki S, Mimura S, et al.: A clinical study of photodynamic therapy for superficial esophageal carcinoma by YAG-OPO laser. *Diag Ther Endosc*, 4: 173-176, 1998.
- 25) Mimura S, Narahara H, Hirashima T, et al.: Cooperative clinical trial of photodynamic therapy for early gastric cancer with Photofrin Injection and YAG-OPO laser. *Diag Ther Endosc*, 4: 165-171, 1998.
- 26) Kato H, Furukawa K, Sato M, et al: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 42: 103-111, 2003.
- 27) Pech O, Gossner L, May A et al.: Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 62: 62-70, 2005.
- 28) Ell C, Gossner L, May A, et al: Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience. *Gut*. 43: 345-9, 1998.

消化器疾患を対象としたPDT施行の安全ガイドライン策定委員会委員 (順不同)

植原啓之: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学  
narahara@hiroshima-u.ac.jp

松井裕史: 筑波大学大学院総合科学研究科病態制御医学 消化器内科  
hmatsui@md.tsukuba.ac.jp

田中達郎: 浜松医科大学 光学医療診療部  
ttanaka@hama-med.ac.jp

西脇由朗: 静岡県西部浜松医療センター 外科  
y.nishiwk@hmedc.or.jp

武藤 学: 国立がんセンター東病院 消化器内科  
mmuto@east.ncc.go.jp

白川勝朗: 兵庫県立成人病センター消化器科  
shirakawa@hp.pref.hyogo.jp

文責: 獨協医科大学 光学医療センター内視鏡部門 中村哲也  
nakamurt@dokkyomed.ac.jp

総論

### 3. 拡大観察と組織構築の関連

## 2) 胃

中村 哲也<sup>1)2)</sup> 山岸 秀嗣<sup>3)</sup> 福井 広一  
増山 仁徳<sup>4)</sup> 藤盛 孝博<sup>3)</sup> 寺野 彰<sup>5)</sup>

**要旨** 100万～135万画素の拡大電子内視鏡(EG-490ZW, EG-590ZW, FTS社製)を用いた胃の拡大観察所見と、組織構築との関連を示した。拡大内視鏡像における胃粘膜の4大要素とは、腺窩上皮とそれに覆われた間質による微小突起(papilla), 胃小窩(gastric pit), 毛細血管・集合細静脈, 腺窩上皮細胞層である。これらの要素に注意すれば, 拡大観察と組織構築の関連が推定可能である。しかし拡大観察でみられる毛細血管などの微小血管構造は, 切除標本をホルマリン固定した後では観察できない。そこで, 内視鏡的切除で得られた切除組織を半固定し水浸下で拡大内視鏡観察を行う方法が役に立つであろう。

**Key words:** 胃 微小血管 組織構築 高画素拡大電子内視鏡

#### はじめに

胃は大腸などと異なり, 正常粘膜そのものが炎症や加齢の影響を受けやすく, 胃内の部位によっても構造が異なるため, 極めて多彩な所見を示す。さらに使用する拡大電子内視鏡の種類や撮影条件, および撮影した内視鏡医によって, 画像の色調や画質が大きく異なる。本稿では, 100万～135万画素相当の上部消化管用拡大電子内視鏡(EG-490ZW, EG-590ZW, いずれもフジノン東芝ESシステム株式会社製)を用いて筆者が撮影した内視鏡画像の中から典型的な症例を選び出し, できる限り無修正の非圧縮画像を提示することで, 胃における拡大観察と組織構築の関連について解説したい。なお, 新しい機能であるFICE(FUJI intelligent chromo endoscopy or color enhancement)については, 他稿を参照されたい。

- 1) 獨協医科大学消化器内視鏡センター  
(☎ 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880)
- 2) 同 医療情報センター
- 3) 同 人体分子病理
- 4) 増山胃腸科クリニック
- 5) 獨協医科大学学長・獨協学園理事長

#### 胃の微小血管構築と胃粘膜拡大観察の関連

拡大内視鏡が高画素化し, “赤色調”あるいは“発赤”の原因が微小血管の増生や拡張に由来することが認識できるようになってきた。胃の微小血管構築<sup>1)</sup>を, Fig. 1に示す。粘膜筋板を貫いた

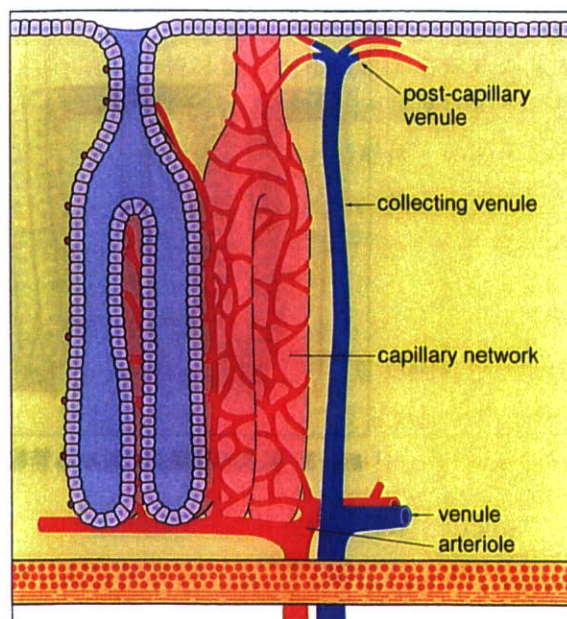


Fig. 1 胃の微小血管構築[文献1], Fig. 1より転載].

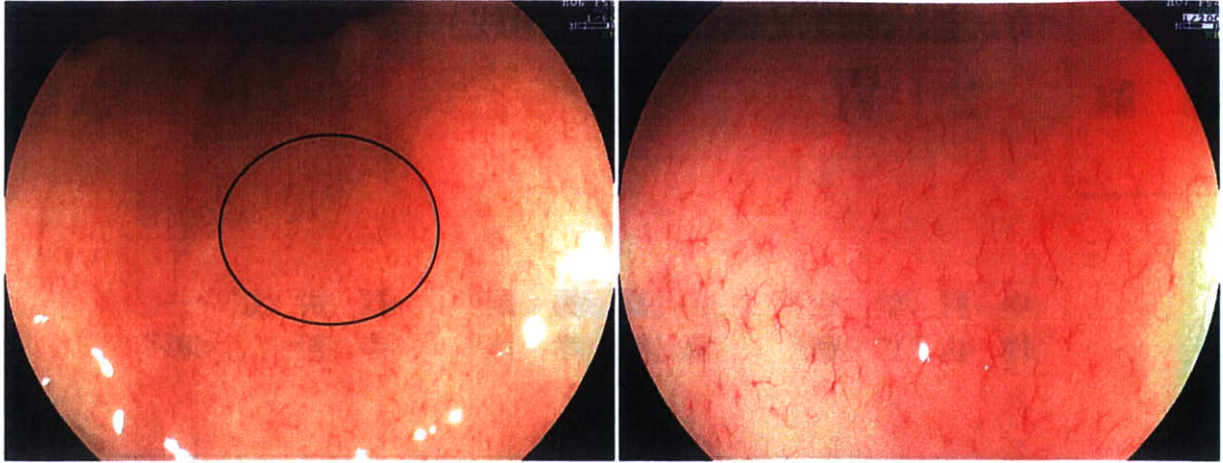


Fig. 2 a 萎縮のない胃体部小彎の通常観察所見.

Fig. 2 b Fig. 2 a 円部分の光学 50 倍拡大所見. RAC (regular arrangement of collecting venules) が観察される.

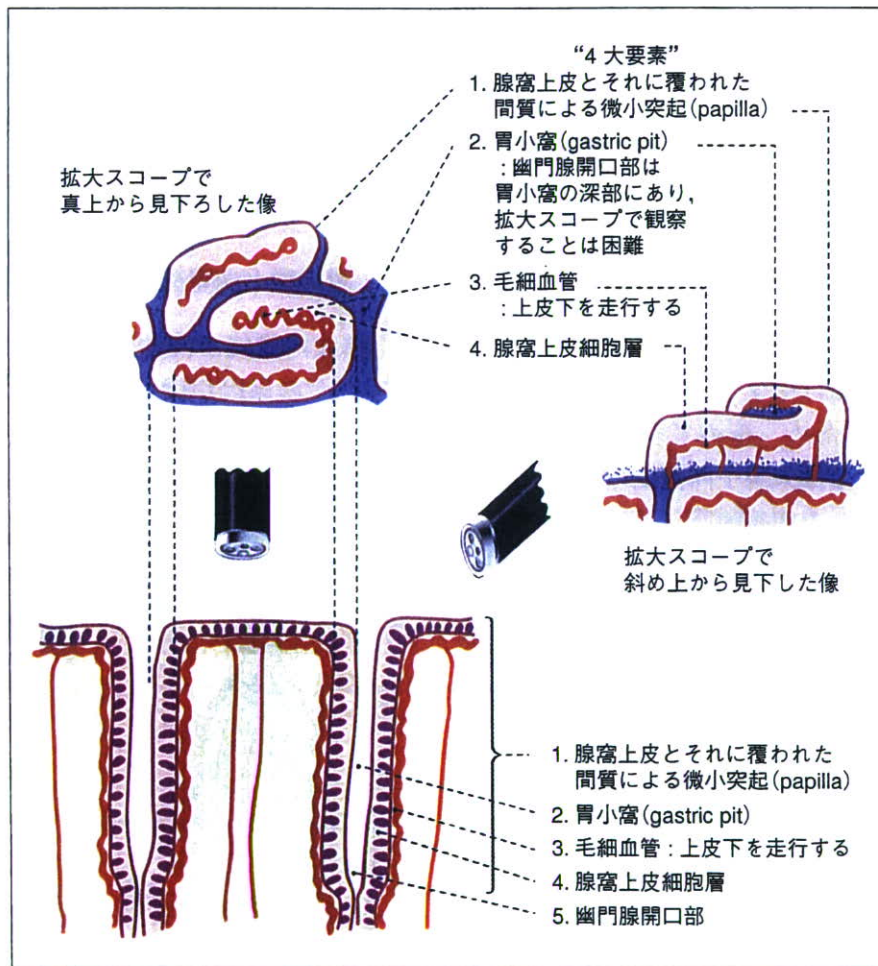
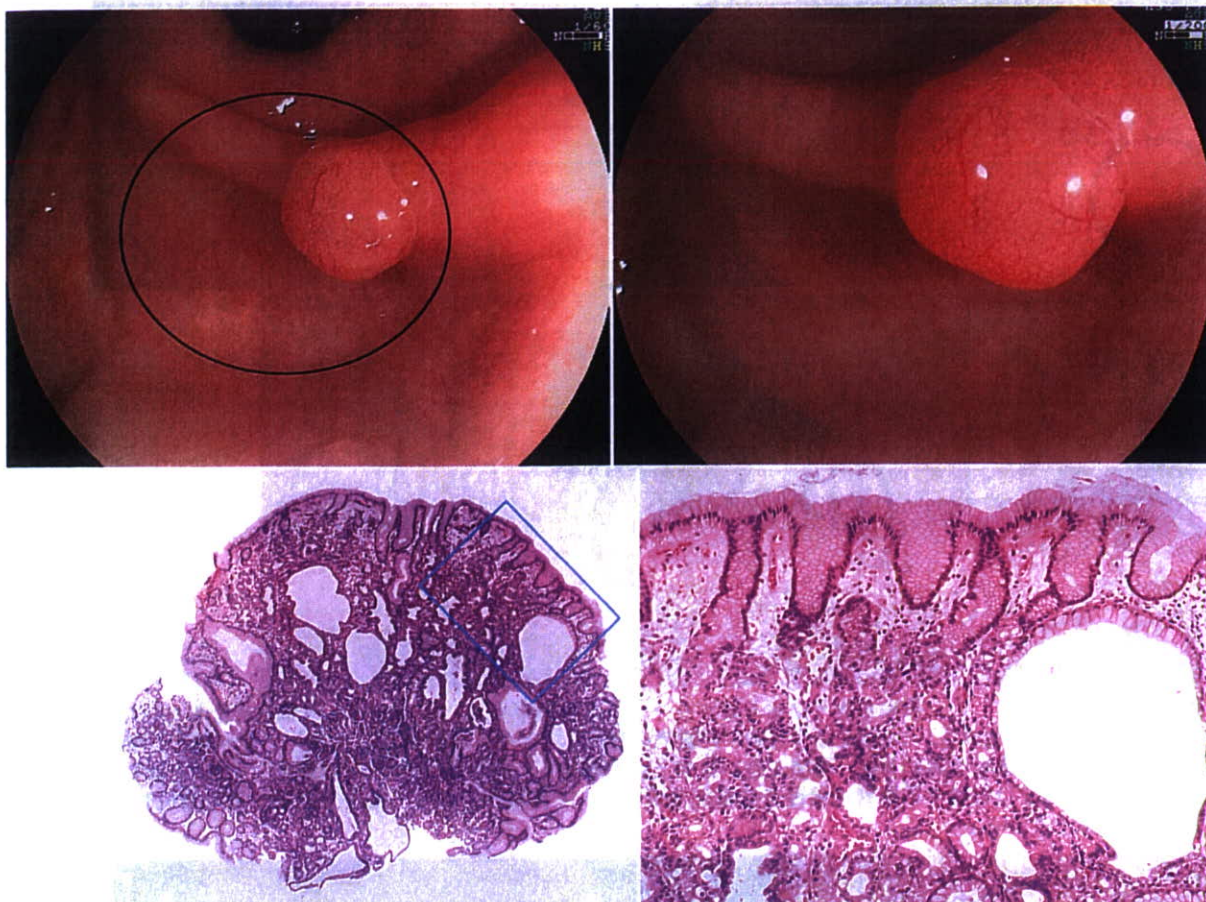


Fig. 3 拡大内視鏡像における胃粘膜の“4大要素”[文献3], Fig. 6より改変転載].





a	b
c	d

**Fig. 4 a** 萎縮のない胃粘膜を背景とした山田 II 型ポリープの通常観察所見。  
**b** Fig. 4 a 円部分の光学 50 倍拡大所見. RAC と規則正しい胃小窩が観察される。  
**c** 生検後, HE (hematoxylin-eosin) 染色標本のルーベ像. 胃底線が増生し, 所々で嚢胞状に拡大した腺窩もみられ, 胃底腺ポリープと診断された。  
**d** Fig. 4 c □部分の中拡大像. 胃小窩が規則正しく配列し, papilla に相当する間質内には毛細血管がみられる。

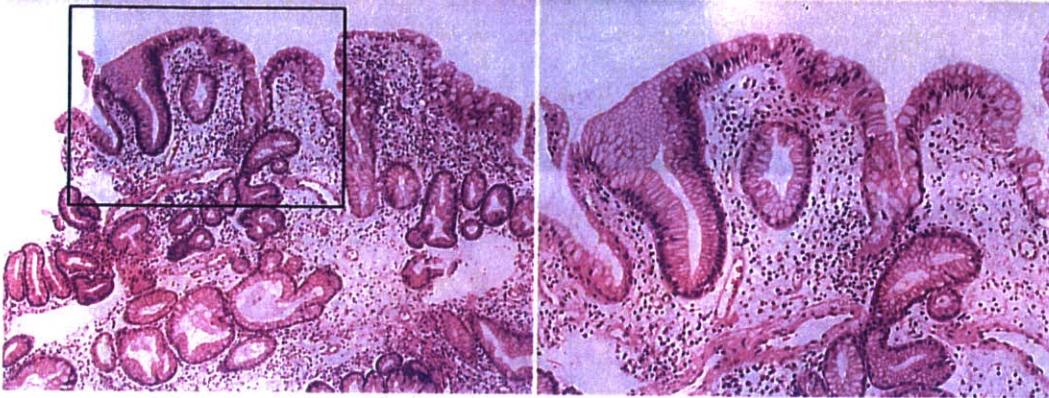
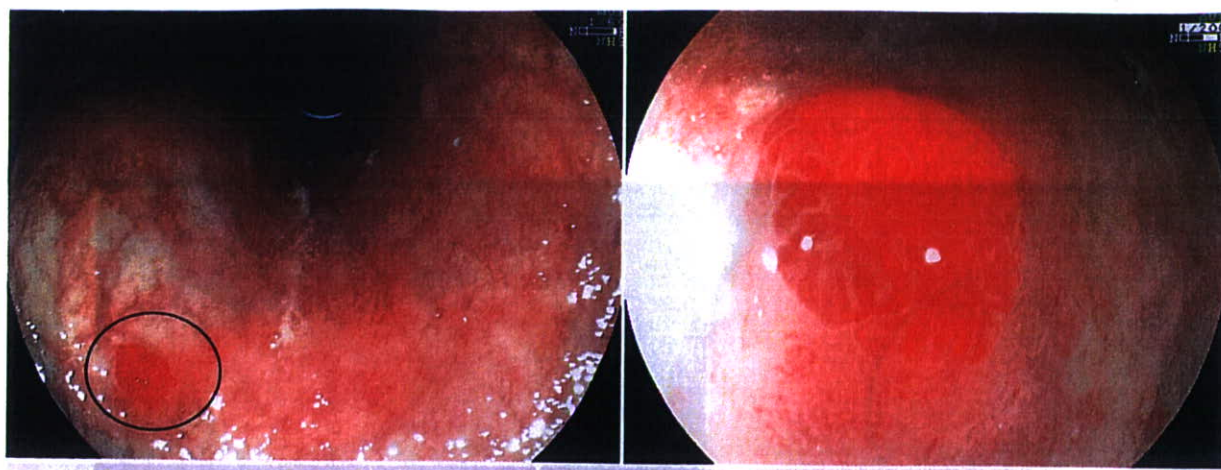
arteriole (細動脈) は分岐し, 粘膜固有層で capillary (毛細血管) network を形成する. 毛細血管の血流は, 胃粘膜表層で post-capillary venule (後毛細血管細静脈) を介して collecting venule (集合細静脈) に集まる. 現在の拡大内視鏡で観察可能な微小血管は, 胃粘膜表層の血管である. したがって正常の胃粘膜では, 毛細血管と post-capillary venules および collecting venules への流入部が規則的に配列する所見が観察され, それを RAC (regular arrangement of collecting venules) という<sup>2)</sup>. 萎縮性変化を伴わない胃体部小彎の内視鏡所見を, Fig. 2 a, b に示す. 通常拡大 (観察) (Fig. 2 a) でも RAC が認められるが, 光学 50 倍拡大観察では RAC の構造がより明瞭となり, ピンホール状の胃小窩 (gastric pit) もみられる (Fig. 2 b).

#### 拡大内視鏡による胃粘膜の 4 大要素

田中らは, 胃の拡大内視鏡による診断の基本として, 観察条件の差が拡大内視鏡像に大きく影響すること, 拡大内視鏡像と組織像との関係を知っておくことを強調している<sup>3)</sup>. 後者に関連して, 拡大内視鏡像における胃粘膜の“4 大要素”<sup>3)</sup>を, Fig. 3 に示す. その 4 大要素とは, 腺窩上皮とそれに覆われた間質による微小突起 (papilla), 胃小窩 (gastric pit), 毛細血管・集合細静脈, 腺窩上皮細胞層である. これらの要素を加味し, 生検組織像との対比を行った症例を, Fig. 4~8 に示す.

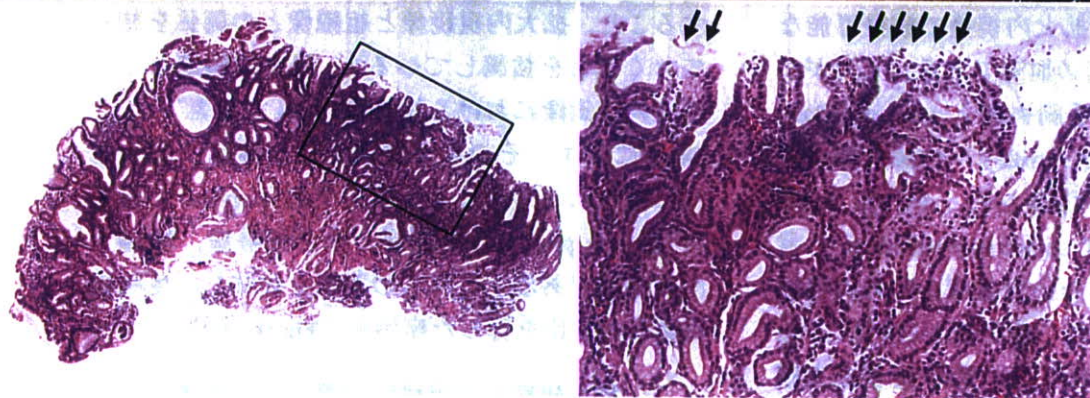
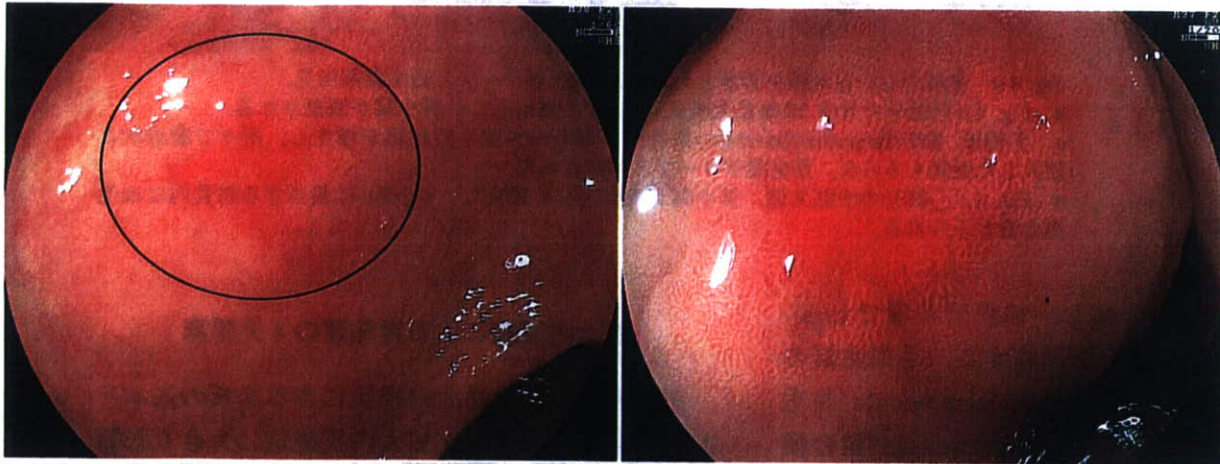
#### 拡大観察と内視鏡切除標本との関連

内視鏡所見と切除標本の組織構築との関連を調べる場合, 内視鏡画像と同じ症例のホルマリン固



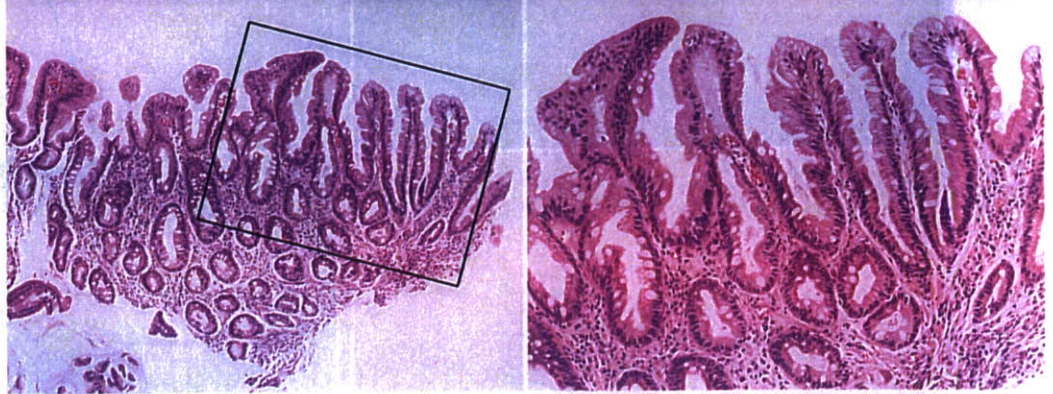
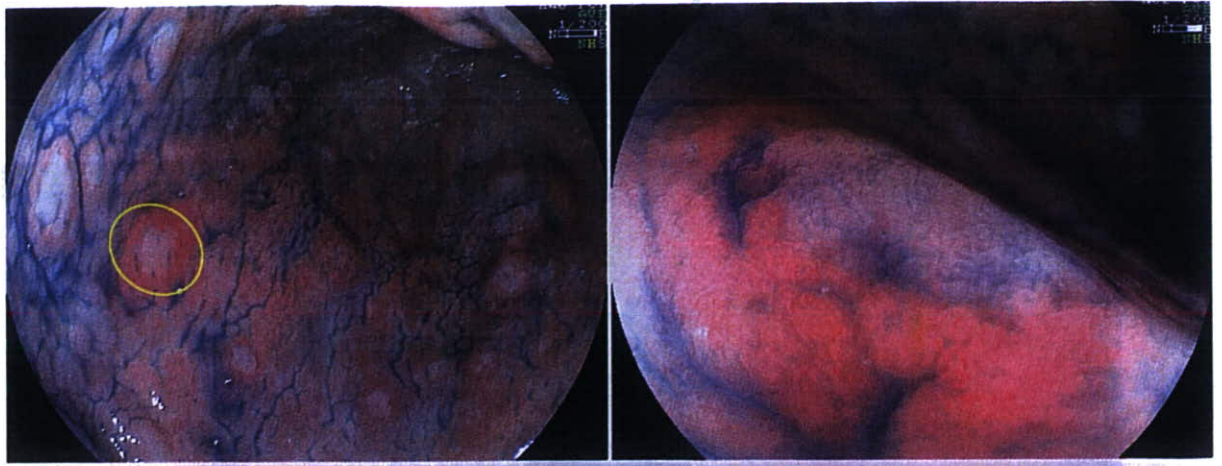
a	b
c	d

Fig. 5 a 萎縮胃粘膜を背景とした、発赤を伴う山田I型ポリープの通常観察所見. b Fig. 5 a 円部分の光学50倍拡大所見. ポリープ表面の胃小窩はやや不規則に拡大し, papillaはうっ血・浮腫状に膨張している. 周囲粘膜は白濁し, 胃小窩は不明瞭でRACもみられない. c 生検後, HE染色標本の弱拡大像. 異型のない腺窩上皮が増生し, 過形成性ポリープ(腺窩上皮型)と診断された. d Fig. 5 c □部分の中拡大像. papillaに相当する間質は慢性炎症細胞浸潤を伴って浮腫状となり, 所々で拡張した毛細血管が認められる. 胃小窩はやや不規則に拡大している.



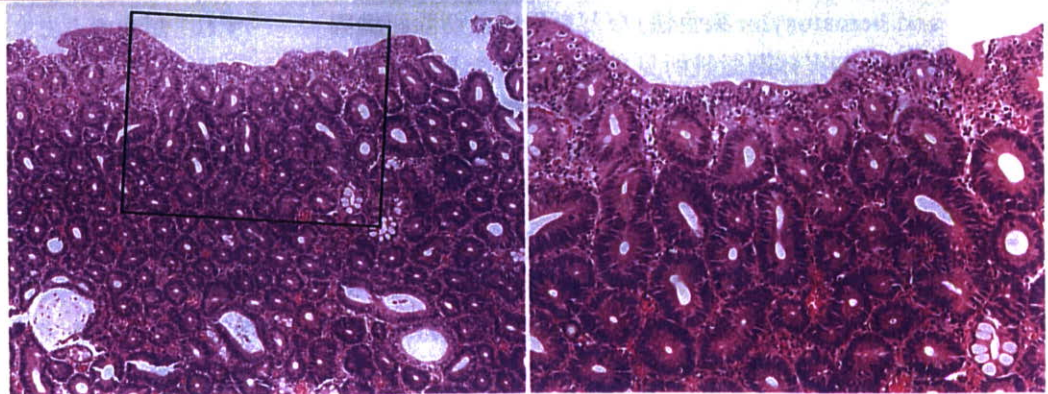
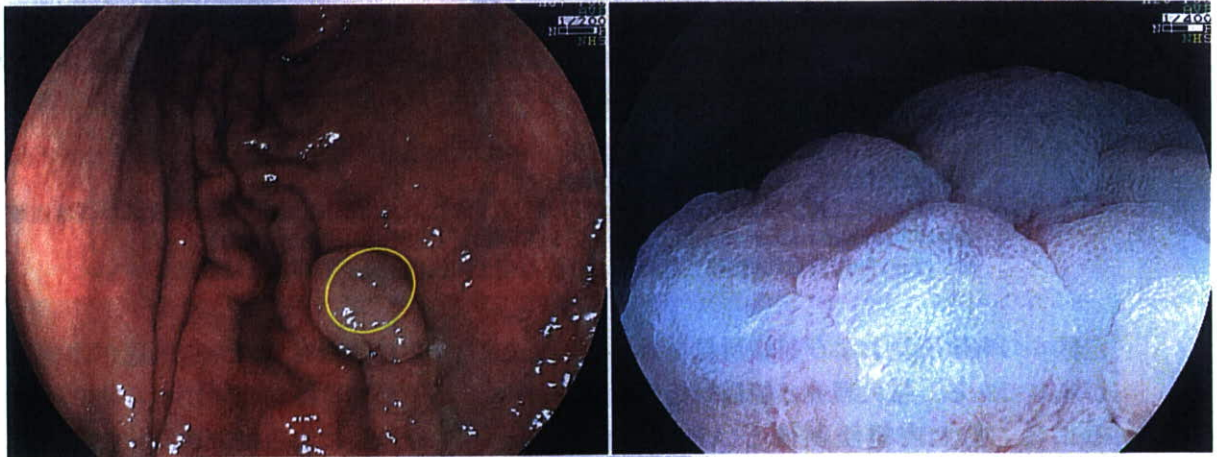
a	b
c	d

Fig. 6 a 幽門前庭部小彎の発赤を伴う陥凹性病変の通常観察所見. b Fig. 6 a 円部分の光学50倍拡大所見. 発赤を伴う陥凹面には周囲粘膜のような規則正しい構造はみられず, 異常な血管も認めない. c 生検後, HE染色標本のルーベ像. 著明な炎症細胞浸潤を伴って, 軽度の異型を示す再生上皮が増生している. d Fig. 6 c □部分の中拡大像. 軽度の異型を示す再生上皮の表層の一部は脱落し, “びらん”を呈している(矢印). 正常の胃小窩やpapillaの構造をとどめず, 間質内では毛細血管の増生がみられる.



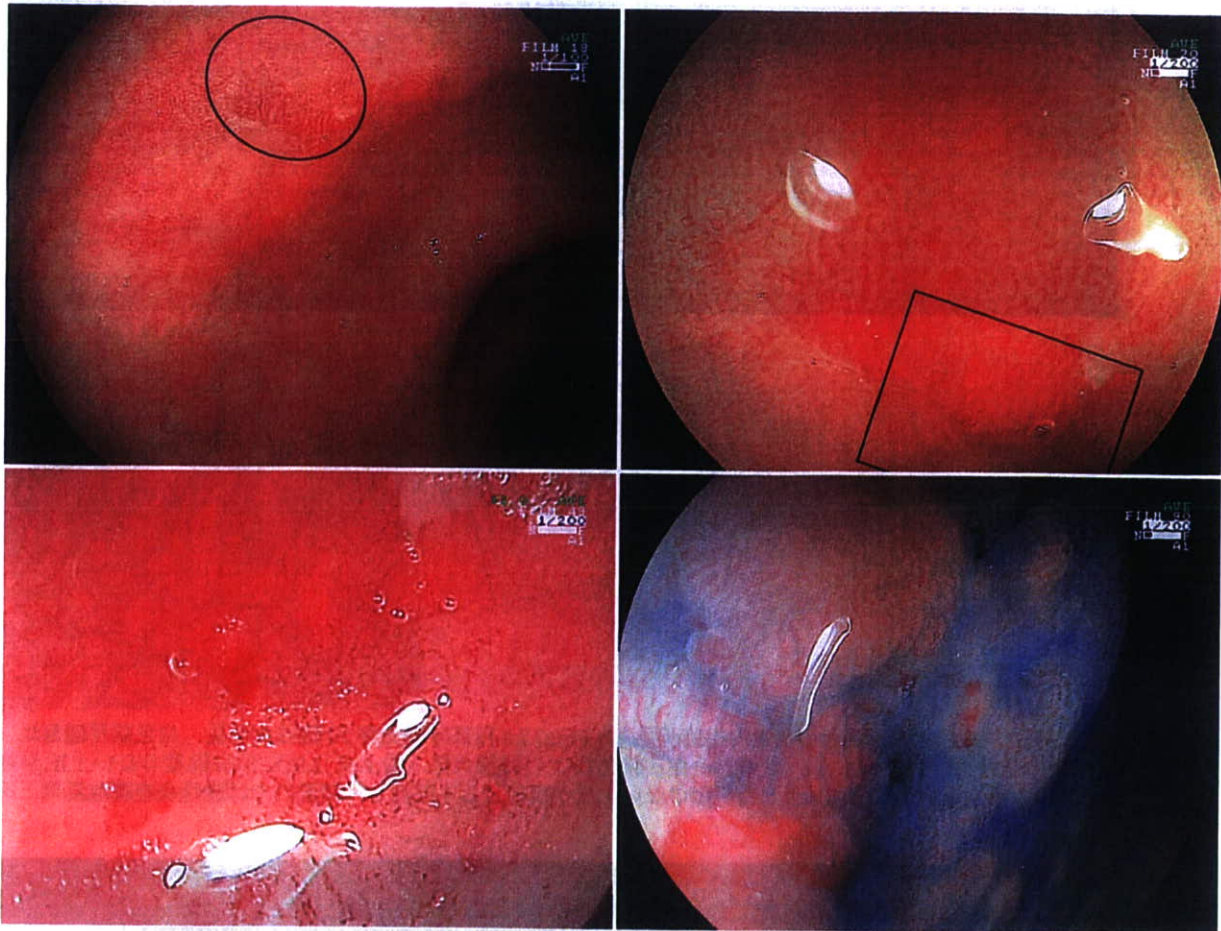
a	b
c	d

Fig. 7 a 幽門前庭部に多発する白色扁平隆起の色素内視鏡所見. b Fig. 7 a 円部分の光学 50 倍拡大所見. 白色扁平隆起は、周囲の胃粘膜より細かい脳回状の構造を示している. c 生検後、HE 染色標本の弱拡大像. 腸上皮化生を示す異型のない上皮が増生している. d Fig. 7 c □部分の中拡大像. 腸上皮に類似した異型のない上皮が規則正しく配列し、間質内では慢性炎症細胞浸潤と局所的なうっ血がみられる.



a	b
c	d

Fig. 8 a 胃体上部大彎の白色調隆起性病変の通常観察所見. b Fig. 8 a 円部分の光学 50 倍拡大所見 (超音波内視鏡施行時、脱気水内での観察). 粘膜表層は白色調で、比較的規則正しい脳回状の構造を示している. c 生検後、HE 染色標本の弱拡大像. 軽度の異型を示す腺管が比較的規則正しく密に増殖し、胃腺腫と診断された. d Fig. 8 c □部分の中拡大像. 比較的規則正しい腺管構造を示す腺腫細胞が密に増殖し、間質は狭くなっている. 上皮表層には明瞭な brush border (刷子縁) を認める.



a	b
c	d

**Fig. 9 a** 幽門前庭部前壁のやや不規則な陥凹性病変の通常観察所見。他院で行われた生検で、高分化型腺癌と診断されている。  
**b** Fig. 9 a 円部分の光学 50 倍拡大所見。病変は、周囲の胃粘膜と異なる表面構造とやや不規則に拡張した血管構造を示し、一部で軽度の出血を伴う。  
**c** Fig. 9 b □部分のデジタル 2 倍(100 倍)拡大所見。出血部位の周囲には不規則な異常血管の増殖(八尾らの irregular microvascular pattern<sup>5)</sup>)がみられ、血管内の赤血球も認識できる。  
**d** Fig. 9 b と同拡大倍率、ほぼ同じ部位の色素内視鏡所見。異常血管は観察しづらい。

定標本の肉眼所見および組織所見を対比することが基本である。拡大観察と組織構築の関連を調べるには、拡大内視鏡画像と AH 法(alcian-blue and hematoxylin 染色法)などを用いた切除組織固定標本の実体顕微鏡所見を対比することが一般的である。しかし、前述した毛細血管などの微小血管構造は、ホルマリン固定標本では観察できない。そこで、内視鏡的切除で得られた切除組織をホルマリンで半固定し、水浸下で拡大内視鏡観察を行う方法を考案した<sup>4)</sup>。この方法を用いて、拡大観察と内視鏡切除標本との関連を示した早期胃癌症例を、Fig. 9~11 に示す。

なお、早期胃癌の側方進展は、高分化型腺癌の場合、実体顕微鏡による診断と一致する。しかし、未分化型腺癌では表面に非癌上皮をもちなが

ら粘膜固有層内を癌細胞が非連続に発育し、粘膜下層では浸潤性、びまん性に進展するため、実体顕微鏡による側方進展診断と実際の癌の進展には“ずれ”があること<sup>6)</sup>に注意が必要である。

#### おわりに

現時点において、最も高画素の拡大電子内視鏡を用いた胃の拡大観察と組織構築の関連について、症例を交えながら解説した。胃の拡大内視鏡観察は、食道や大腸と異なり様々な条件による影響が加わるため、標準化することは困難である。しかしその基本は、内視鏡画像とそれに対応した病理組織像との対比である。その地道な積み重ねによって、今後より正確な拡大内視鏡観察が確立されることを期待したい。