

【TOPIC】

## 超高齢者消化管癌に対する光線力学的療法 (PDT)の有用性と問題点

中村 哲也\*<sup>1</sup> 生沼 健司\*<sup>2</sup> 渡辺 秀考 室久 俊光  
玉野 正也 平石 秀幸 寺野 彰\*<sup>3</sup>

**要旨** 光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) は、腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer: PS) のもつ腫瘍組織や新生血管への特異的な集積性と、レーザー光などの励起による光化学反応で発生する、一重項酸素の強い細胞破壊効果を利用した治療法である。一重項酸素は、ミトコンドリア傷害により腫瘍細胞を壊死に至らせ、核傷害によってアポトーシスを誘導するとともに、新生血管内皮細胞を壊死させることで虚血性の腫瘍壊死も引き起こす。したがって、出血や穿孔の危険がほとんどなく、合併疾患の多い超高齢者に対しても安全な治療が可能である。消化器領域では、フォトフリンをPSとし、エキシマダイレーザーかYAG-OPOレーザーを用いたPDTが、表在型食道癌、表在型早期胃癌に対して保険適用となっている。今後、新しい薬剤やレーザー機器の開発により、超高齢者の消化管癌に対するPDTの重要性が増していくものと思われる。

**key words:** 光線力学的療法, 消化管癌, 超高齢者

### はじめに

光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) とは、腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer: PS) のもつ腫瘍組織や新生血管への特異的な集積性と、レーザー光などの励起による光化学反応で発生する一重項酸素の強い細胞破壊効果を利用した治療法である。

レーザー (LASER) は、Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation の頭字語で、日本語に直訳すると「誘導放出による光の増幅」となる。レーザーは、単一波長の人工的な光であり、高単色性、直進性、集光性、高輝度性などの優れた特性をもっている<sup>1)</sup>。

医学で用いられているレーザーは、高エネルギーのものと低エネルギーのものに大別される。前者による治療法は、炭酸ガスレーザーやNd:YAGレーザー、高出力半導体レーザーなどによって生体組織を凝固・炭化・蒸散させて物理的に止血・破壊する方法である。後者の低エネルギーによるものは、生物活性の増加というレーザーの直接作用と、PSを介して生体に反応する間接作用とがある。PDTは、PSと低エネルギーレーザーの間接作用を応用し、腫瘍や新生血管を化学的なメカニズムで選択的に壊死させる安全性の高い治療法である<sup>1)</sup>。

早期消化管癌に対する内視鏡治療は、癌とその周囲の正常組織を高周波によって物理的に切除、あるいは切開するEMR (endoscopic mucosal resection) やESD (endoscopic submucosal dissection) が主流である。しかし、超高齢者の消化管癌患者では、重篤な

\*<sup>1</sup> 獨協医科大学医療情報センター \*<sup>2</sup> 同 消化器内科

\*<sup>3</sup> 同学長

[〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880]

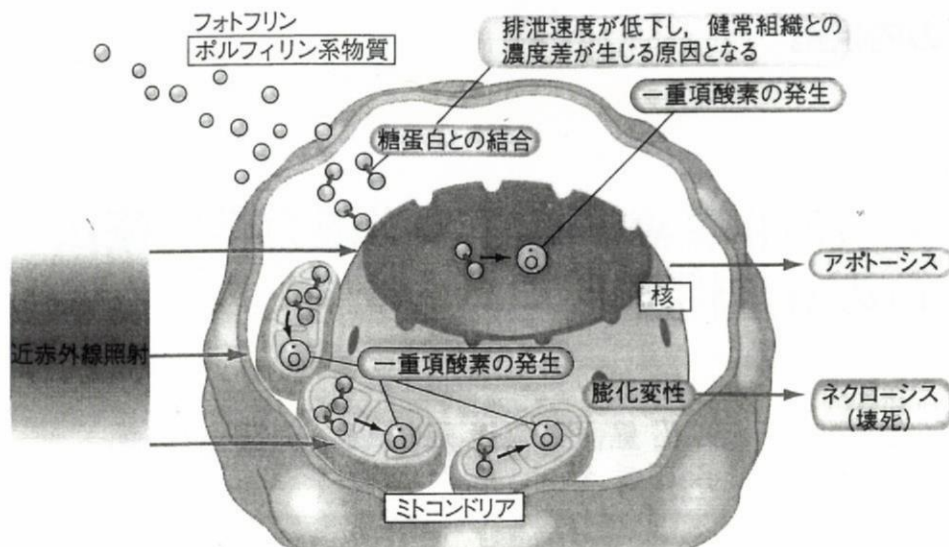


図 1 PDTの原理

合併疾患が多く、抗凝固薬などの内視鏡治療のリスクとなるような薬剤を服用している頻度も高い。そこで、EMRやESDに比べて出血や穿孔などのリスクが低く安全性の高いPDTが、超高齢者の消化管癌に対する治療の一つとして見直されてきている。

本稿では、まずPDTの原理と方法、保険適用について述べ、超高齢者の早期胃癌に対するPDTの実際を症例呈示しながら、その有用性と問題点を示し、消化管癌に対するPDTの今後の展開について触れる。

## I. PDTについて

### 1. PDTの原理

PDTの原理を図1に示す<sup>2)</sup>。ポルフィリン系物質を代表とするPSは、糖蛋白と結合して腫瘍細胞内の主にミトコンドリアや核内に取り込まれる。腫瘍組織はリンパ系組織が未発達、あるいは欠如しているためPSの排泄速度が遅く、健常組織との間に濃度差が生じる。その差が最大の時間帯に近赤外光(赤色のレーザー光など)を照射すると、そのエネルギーとPSが光化学反応を起こして、酸化力の強い一重項酸素が発生する。

その結果、腫瘍細胞内でミトコンドリア傷害による壊死や、核傷害によるアポトーシスの誘導が起こる。また、腫瘍組織内の新生血管内皮細胞も壊死させるため、虚血性の腫瘍壊死も生じる(vascular shut-

down効果)<sup>2,3)</sup>。

### 2. 本邦におけるPDTの保険適用

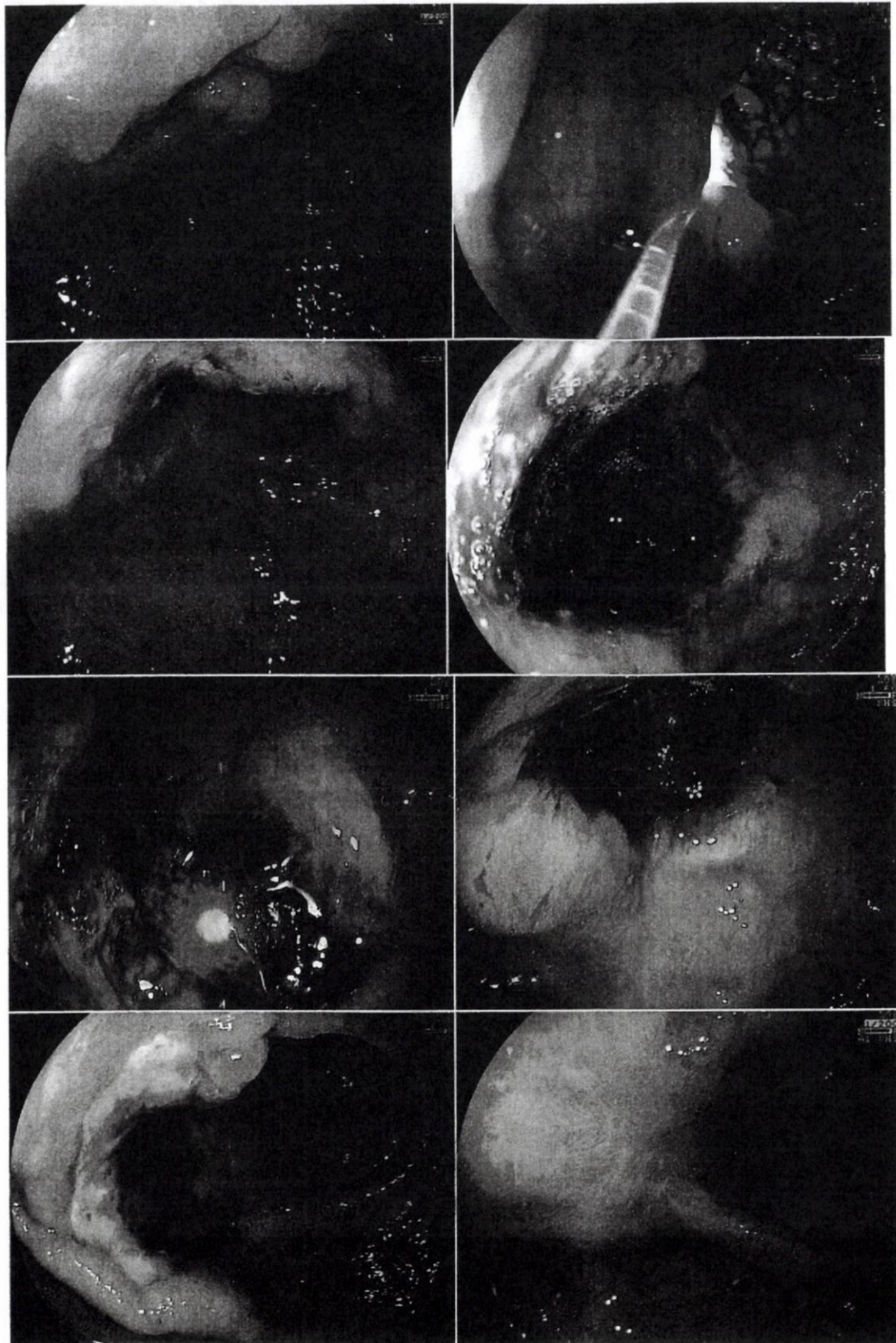
本邦におけるPDTは、PSとそれに対応した波長を出すレーザー機器の組み合わせによる治療が、特定の疾患に対して行われた場合に限って保険が適用される。2008年8月現在、フォトフリン注(日本レダリー株式会社)をPSとし、エキシマダイレーザー(Excimer-dye laser, 以下EDL; 浜松ホトニクス株式会社)、またはYAG-OPOレーザー(石川島播磨重工業株式会社)を励起光とするPDTが、早期肺癌、表在型食道癌、表在型早期胃癌、子宮頸部初期癌および異形成に対して認められている。

注射用レザフィリン(明治製菓株式会社)をPSとし、低エネルギー半導体レーザーであるPDレーザー(松下電器産業株式会社)を励起光とするPDTは、早期肺癌に対してのみ認可されている。

眼科領域では、ビスサイン静注用(ノバルティス株式会社)をPSとし、非発熱性半導体レーザーであるビズラスPDTシステム690S(カールツァイス株式会社)を励起光とするPDTが、加齢黄斑変性症に対して認可され、広く普及している。

### 3. 消化管癌に対するPDTの保険適用病変

フォトフリンと、EDLまたはYAG-OPOレーザーを励起光とするPDTが、「表在性食道悪性腫瘍」に対して6,800点、「表在性早期胃癌」に対して4,970点の診療報酬点数が認められている。具体的には、手術



|   |   |
|---|---|
| a | b |
| c | d |
| e | f |
| g | h |

図 2 症例(87歳男性)

a. 治療前の病変(前庭部前壁の早期胃癌0IIc+IIa) b. 側方照射型光ファイバーによるレーザー照射 c. レーザー照射終了直後 d. フォトフリン静注後72時間目のレーザー追加照射前 e. フリーカット型光ファイバーによるレーザー追加照射 f. レーザー追加照射終了直後 g. PDT後1週間目のレーザー潰瘍 h. PDT後3カ月目のレーザー潰瘍瘢痕

拒否例・外科手術高危険例,あるいはPDT希望例で,画像診断上リンパ節転移がない病変が対象となる。

食道癌では,EMRやESDが困難か高危険な場合(Barrett食道腺癌を含む),EMRやESD後または放射線化学療法後の遺残・再発病変が適応となる。

胃癌では,潰瘍性病変を伴う粘膜下層(SM)までの病変,EMRやESDが困難か高危険な場合,EMRやESD後の遺残・再発病変が適応となる。

## II. 超高齢者消化管癌に対するPDTの実際

### 1. PDTの方法

まず,5%ブドウ糖などで溶解したフォトフリン(2mg/kg)を患者に静脈注射し,光線過敏となった患者に直射日光があたらないように遮光を開始する(患者の皮膚にあたる光が100ルクス程度以下)。その後,48~72時間目に腫瘍組織と正常組織とのフォトフリンの濃度差が最大となるため,48時間後と72時間後にレーザーを照射する。

EDLの場合は,先端出力4mJ 40~60Hzの条件で,治療対象範囲(腫瘍とその周囲5mm幅を含む領域)1cm<sup>2</sup>あたり60~100Jの照射線量となるようにレーザーを照射する<sup>4)</sup>。レーザー照射を2回行うのは,照射直後にはPDTの腫瘍への影響が判定しにくいことと,2回目に表面の壊死組織を除去したうえでレーザーを照射することで,SMなどの深部に浸潤した病変に対しても治療効果を上げるためである。治療が終了した翌日から,レーザー潰瘍に対して制酸剤などの薬物投与を行い,レーザー照射1週間後に内視鏡による経過観察を行う。

遮光は徐々に緩和していき,強い光線過敏症状がなければ入院後2週間目の日没後に退院とする。退院して1カ月後に外来受診させて日焼けや色素沈着などの有無を確認し,治療3カ月後に治療効果判定目的の内視鏡検査を行う。治療後2年間は,内視鏡的に経過観察を続ける。

### 2. 症例呈示

症例:87歳,男性

陳旧性心筋梗塞,高血圧などで近医通院中であったが,検診で精査を勧められて行った内視鏡検査の結果,幽門前庭部前壁に0IIc+IIaを指摘された。手

術を勧められて当院外科を紹介されたが,手術高危険と判断され,消化器内科に内視鏡治療を依頼された。しかし,ひだの集中を伴う潰瘍性病変であり,超音波内視鏡検査でSMへの浸潤を認めたため,ESDによる完全切除不能と判定された(図2a)。

そこで,フォトフリンとEDLによるPDTを行うことになった。フォトフリン静注後48時間目に,病変の正面視が困難であることから,側方照射型光ファイバーを病変に接触させ,先端出力4mJ,60HzのEDLを計600J照射した(図2b)。レーザー照射終了時には病変およびその周囲は浮腫状に変化したが,出血は伴わなかった(図2c)。翌日(フォトフリン静注後72時間目),レーザー照射部位は腫瘍の選択的壊死とvascular shutdown効果によって,出血壊死状に変化した(図2d)。表面に付着した粘液や壊死組織を鉗子で除去した後,先端出力4mJ,60HzのEDLをフリーカット型光ファイバーを用いて計300J追加照射した(図2e)。レーザー照射終了時,病変の周囲は浮腫状に変化したが,新たな出血は伴わなかった(図2f)。治療後1週間目に認めたレーザー潰瘍(図2g)は,3カ月目には瘢痕治癒した(図2h)。

### 3. 超高齢者に対するPDTの有用性と問題点

腫瘍の選択的壊死とvascular shutdown効果による腫瘍の虚血を特長とするPDTは,ESDと異なり出血や穿孔の危険はほとんどない。フォトフリンによる主な副作用には,光線過敏症(20.6%),色素沈着(6.1%),発疹(5.5%)があり,臨床検査値の変動はGOT上昇(9.2%),GPT上昇(10.4%),血清総蛋白の低下(5%未満)であった(承認時の日本ワイズレダリー株式会社集計による)。

筆者の経験では,出血傾向を伴う肝硬変患者や糖尿病性腎症による血液透析患者,特発性心筋症などによる心不全患者であっても,投薬などにより症状が適度にコントロールできていれば,特に問題なくPDTが施行可能であった。したがって,PDTは種々の合併症を有する超高齢者に対しても安全な治療法であると考えられる。

超高齢者にPDTを行う場合,遮光した暗い病室内で過ごすため,睡眠サイクルの乱れやストレスからの心理的な変調をきたす可能性があり,時に問題と

表 消化管癌治療に応用可能な腫瘍親和性光感受性物質(PS)とそれらに対応するレーザー

| 薬剤の名称                    | フォトフリン       | レザフィリン               | 5-ALA(PpIX) | ATX-S10(Na) |
|--------------------------|--------------|----------------------|-------------|-------------|
| 対応するレーザー                 | EDL, YAG-OPO | PD                   | 半導体ほか       | 半導体         |
| レーザーの波長(nm)              | 630          | 664                  | 635         | 670         |
| 投与量                      | 2 mg/kg      | 40 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/kg以上* | 未定          |
| 照射時間帯(時間後)               | 48~72        | 4~6                  | 4~6         | 4~6         |
| 照射線量(J/cm <sup>2</sup> ) | 60以上         | 100                  | 60以上        | 未定          |
| 遮光期間                     | 4週間          | 1~2週間                | ~2日         | ~2日         |

\*: 経口投与, 海外では30~60 mg/kg

(文献1の表3を引用, 改変)

なる。フォトフリンを含むPSは、一度光と反応すると光活性化能を消失してそれ以降は光に反応しなくなる現象(photobleaching)が知られている。そこで、意図的に光制限を緩くして早めにPSの影響をなくし、2週間で退院した後は自宅で家族とともに過ごせるようにしている。さらに女性患者の場合は、遮光の目的で化粧をしていただいで気分の高揚も図っている。

### III. PDTの今後の展開

#### 1. 保険適用病変以外の消化器癌への応用

欧米では、Barrett食道やdysplasia、粘膜内癌に対するPDTが広く行われている<sup>6)</sup>。また、手術不能・化学放射線療法が無効な進行食道癌(腺癌を含む)に対する姑息的治療として認可され、多数の治療が行われている<sup>7)</sup>。最近、本邦でも化学放射線療法後の食道扁平上皮癌局所再発病変に対する救済治療(salvage treatment)として、PDTが有用であったという報告があり<sup>8)</sup>、注目されている。

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EMRを行って腫瘍量を減少させた後にPDTを行うと局所治療が得られる場合がある<sup>2,5)</sup>。

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>9)</sup>、本邦でも一部の施設で検討されている<sup>10)</sup>。

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もある<sup>11)</sup>。

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、その安全性や治療効果の確立は今後の課題である<sup>5)</sup>。

#### 2. フォトフリン以外のPSを用いたPDT

表に、本邦において消化管癌治療に応用可能なPSと、それらに対応するレーザーについての概要を示す。

レザフィリンは、フォトフリンに比べてよりvascular shutdown効果が強く、遮光制限期間がより短時間で済むという利点がある。さらにレザフィリンに対応するPDレーザーが664 nmとEDLに比べてより長波長で、理論的に深部組織への深達性が優れている。レザフィリンによるPDTが保険認可されているのは、早期肺癌に対してのみであるが、消化管癌に対してもその治療効果が期待される。

5-ALA(アミノレブリン酸: amino-levulinic acid)は、生体内でヘムの前駆体であるPpIX(プロトポルフィリン: IX protoporphyrin IX)となり、PpIXがPSの役割を果たす。欧米を中心に、Barrett食道やdysplasia、粘膜内癌に対するPDTが行われ<sup>6)</sup>、蛍光診断(photodynamic diagnosis: PDD)にも用いられている。

ATX-S10(Na)は、遮光期間が短く、より長波長のレーザーに対応した現在開発中の国産PSであり、一日も早い臨床応用が期待されている。

#### おわりに

PDTは、腫瘍の選択的壊死とvascular shutdown効果による腫瘍の虚血を特長とする、効果的で安全性の高い内視鏡治療法であり、合併疾患の多い超高齢患者に対しても安全な治療が可能である。唯一の欠

点であった遮光に関しても、PSのphotobleachingを利用することや、より遮光期間が短いPSの登場で、超高齢者でもストレスなく治療が受けられるようになってきている。今後、新しい薬剤やレーザー機器の開発により、ますますPDTの重要性が再認識されていくものと思われる。

## 文献

1. 中村哲也, 松井裕史, 榎原啓之: レーザー内視鏡治療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会(監), 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会(編): 消化器内視鏡ガイドライン, 第3版, 299-309, 医学書院, 東京, 2006
2. 中村哲也, 生沼健司, 平石秀幸ほか: 進行胃癌の内視鏡治療. *Mebio* 23: 92-99, 2006
3. 荒井恒憲: 消化器レーザー内視鏡の歴史・原理(2) レーザー内視鏡に用いられるレーザー光の種類と治療原理. *臨床消化器内科* 14: 1099-1105, 1999
4. 三村征四郎: 早期食道癌, 早期胃癌に対するPDT. 加藤治文(監): PDTハンドブック, 27-42, 医学書院, 東京, 2002
5. 中村哲也: 消化器疾患を対象としたPDT施行の安全ガイドライン. *日レーザー医会誌* 28: 21-27, 2007
6. 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: 183-188, 2003
7. Litle VR, Luketich JD, Christie NA et al: Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg* 76: 1687-1692, 2003
8. 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
9. Ortnier ME, Caca K, Berr F et al: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 125: 1355-1363, 2003
10. Suzuki S, Inaba K, Yokoi Y et al: Photodynamic Therapy for Malignant Biliary Obstruction: A Case Series. *Endoscopy* 36: 83-87, 2004
11. Nakamura T, Fukui H, Ishii Y et al: Photodynamic therapy with polypectomy for rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 57: 266-269, 2003

## Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancers in Very Elderly Patients

Tetsuya NAKAMURA<sup>\*1</sup>, Takeshi OINUMA<sup>\*2</sup>, Hidetaka WATANABE, Toshimitsu MUROHISA, Masaya TAMANO, Hideyuki HIRAISHI, and Akira TERANO<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Medical Informatics, <sup>\*2</sup>Department of Gastroenterology, <sup>\*3</sup>President, Dokkyo Medical University, School of Medicine, Tochigi, Japan

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment for cancer using a photosensitizer (PS) which is selectively concentrated on the cancer cells and endothelial cells of neoplastic blood vessels, using specific light channeled to the PS. Irradiation of laser light to the cancer tissue which is concentrated on by the PS enhances the photodynamic effect and creates singlet oxygen. Singlet oxygen is a very aggressive chemical species and will very rapidly react with the specific targets depending on the PS. In fact, these destructive reactions will kill cancer cells through apoptosis, necrosis, and/or vascular shutdown effect (ischemic change). Moreover, PDT does not incur serious side effect such as perforation of the gastrointestinal (GI) tract or severe bleeding. Therefore PDT is supposed to be a safe treatment for very elderly patients suffering from serious complications of disease. In cases of GI tract cancer, PDT using photofrin and excimer-dye laser or YAG-OPO laser is approved by the Japanese government for the treatment of superficial esophageal cancer or superficial early gastric cancer. In the near future, new PS and newly developed laser equipment will be able to make more safe and effective PDT for GI cancers in all patients.

**key words:** photodynamic therapy (PDT), gastrointestinal cancer, very elderly patients

## Legends to Figures and a Table

- Figure 1 The principles of photodynamic therapy (PDT).
- Figure 2 Case: 87-year-old, male.
- a. Before treatment (0IIc+IIa type early gastric cancer at the anterior wall of the angulus).
  - b. During irradiation of excimer-dye laser using a cylindrical type quartz fiber.
  - c. Just after irradiation.
  - d. Just before additional irradiation at 72 hours after photofrin injection.
  - e. During additional irradiation of excimer-dye laser using a free-cut type quartz fiber.
  - f. Just after additional irradiation.
  - g. Laser ulcer (1 week after PDT).
  - h. Laser ulcer scar (3 months after PDT).
- Table Characteristics of photosensitisers and lasers applied to PDT for gastrointestinal cancer.

## 消化器内視鏡 50 年の歩み(項目別) ②8

## カプセル内視鏡の開発

中村哲也<sup>1)</sup> 寺野 彰<sup>2)</sup>

1) 獨協医科大学 医療情報センター, 2) 獨協医科大学学長・獨協学園理事長

## I はじめに

「胃腸内部の検査による不快は、近いうちに過去の出来事になるかもしれない“The discomfort of internal gastrointestinal examination may soon be a thing of the past.”」という見出しで始まる Wireless capsule endoscopy の臨床応用報告が掲載されたのは、科学誌 NATURE の 2000 年 5 月 25 日号であった<sup>1)</sup>。同日、米国サンディエゴで開催されていた DDW (digestive disease week) 2000 において、イギリスの Paul Swain は世界で初めて開発されたカプセル内視鏡について発表した。それを聴いていた寺野 (当時獨協医科大学消化器内科主任教授) は、翌 2001 年 10 月に新設された獨協医科大学光学医療センターの内視鏡部門長として着任した筆者 (中村) に、「カプセル内視鏡を何としてでも日本に導入するように」という指示を出した。2002 年に丸紅とスズケンによってカプセル内視鏡の日本への輸入・販売計画がたてられ、2003 年から獨協医科大学病院が中心となってカプセル内視鏡の治験が行われた。治験終了後の 2004 年に薬事申請を行ったカプセル内視鏡 (小腸用, M2A・PillCam SB) は、2007 年に認可され、同年 10 月 1 日に保険適用となった (Table 1)。

カプセル内視鏡とは、被検者がみずから飲み込むだけで消化管の検査ができるカプセル型の小型内視鏡である。電子内視鏡に代表されるチューブ型の消化器内視鏡 (軟性鏡) とまったく形態が異なるため、検査時の苦痛がほとんどないことが最

大の特長である。イスラエルの Given (Gastrointestinal video endoscopy) Imaging Ltd. が開発した小腸用カプセル内視鏡 (M2A・PillCam SB) は 2001 年に欧米で認可されて使用が始まった。2008 年 7 月時点で、この機種を中心に世界 60 カ国以上において 75 万件以上の検査が行われている。

本稿では、世界で初めて実用化されたカプセル内視鏡 (小腸用, M2A・PillCam SB) の開発について紹介し、カプセル内視鏡の食道や大腸への適用の見通しについても触れる。

II イスラエルのグループによるカプセル内視鏡の開発<sup>2)</sup>

カプセル内視鏡開発の契機は、1981 年に遡る。当時イスラエル国防省の軍事技術研究機関である Rafael (Rafael Development Corporation) の電子工学部門の上級技術者であった Gavriel Iddan が研究休暇のため米国ボストンに滞在中、イスラエルの消化器科医である Eitan Scapa と知り合ったことである。当時の消化器内視鏡はファイバースコープが主体で、その硬さのため小腸が観察できないという欠点を Iddan は Scapa から知らされた。そのうち、小型ビデオカメラ用の画像センサーとして主に日本で開発された CCD (charge-coupled device) が消化器内視鏡に搭載されて電子内視鏡となり、内視鏡はより曲がりやすくなったが、小腸の観察に関してはまだ満足できるものではなかった。

Scapa から小腸の内視鏡観察についての解決法を問い続けられていた Iddan は、1991 年に電子内視鏡の先端部にある CCD を分離してひも状のケーブルでつなぐというアイデアを考えたが、実現できそうもなかった。そこで、CCD を内視鏡から

別刷請求先：〒 321-0293 下都賀郡壬生町北小林 880  
獨協医科大学 医療情報センター  
中村哲也

Table 1 カプセル内視鏡開発の歴史概要.

|       |  |
|-------|--|
| 1981年 | カプセル内視鏡開発の契機 (Gavriel Iddan, イスラエル)  |
| 1991年 | カプセル内視鏡の最初の着想 (Gavriel Iddan, イスラエル)   |
| 1993年 | カプセル内視鏡のプロトタイプ作製 (Figure 1, イスラエル)   |
| 1994年 | カプセル内視鏡に関する最初の特許を申請 (イスラエル)  |
| 1995年 | カプセル内視鏡の事業化計画 (Gavriel Iddan, Gavriel Meron, イスラエル)  |
| 1996年 | ワイアレス内視鏡のプロトタイプを発表 (Figure 2, Paul Swain, イギリス)  |
| 1997年 | カプセル内視鏡に関する最初の米国特許を取得 (イスラエル)<br>イスラエルグループとイギリスグループとの出会い   |
| 1998年 | Given Imaging Ltd. 設立 (Gavriel Meronら, イスラエル)  |
| 1999年 | カプセル内視鏡プロトタイプによる最初の臨床応用 (Figure 3, 4)  |
| 2000年 | カプセル内視鏡の臨床応用について世界で初めて発表 (Nature, DDW2000)   |
| 2001年 | ヨーロッパでカプセル内視鏡 (M2A, Figure 4 左下) 認可 (CE-Mark 取得)<br>米国 FDA が M2A を「小腸疾患診断の補助的ツール」として承認   |
| 2003年 | 米国 FDA が M2A を「小腸疾患の標準的単独診断ツール」として承認<br>米国 FDA が 10 歳以上の小児での M2A 使用を承認<br>日本で M2A の治験 (獨協医大, 社保中央総合病院) 終了  |
| 2004年 | 国産小腸用カプセル内視鏡 (Endo Capsule, オリンパス製) 発表<br>米国 FDA が食道用カプセル内視鏡 (PillCam ESO) を承認   |
| 2005年 | ヨーロッパで国産小腸用カプセル内視鏡 (Endo Capsule) 認可 (CE-Mark 取得)  |
| 2006年 | ヨーロッパで大腸用カプセル内視鏡 (PillCam COLON) 認可 (CE-Mark 取得)<br>日本で Endo Capsule の治験 (慶応大, 昭和大学横浜市北部病院) 終了   |
| 2007年 | 米国 FDA が改良型食道用カプセル内視鏡 (PillCam ESO2) を承認<br>米国 FDA が改良型小腸用カプセル内視鏡 (PillCam SB2) を承認<br>米国 FDA が国産小腸用カプセル内視鏡 (Endo Capsule) を承認<br>日本で小腸用カプセル内視鏡 (M2A・PillCam SB) が保険適用 |
| 2008年 | 日本で国産小腸用カプセル内視鏡 (Endo Capsule) が保険適用   |

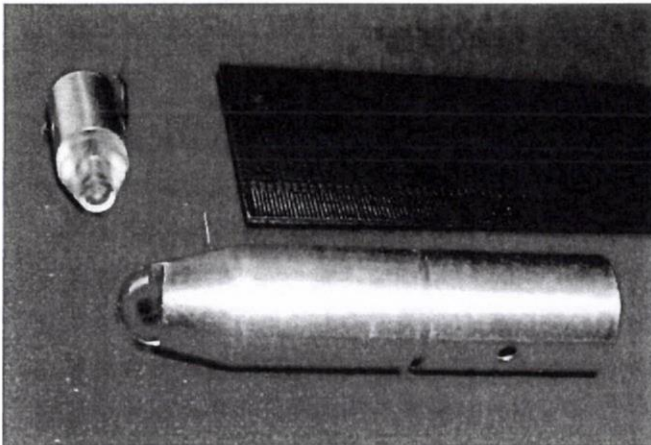


Figure 1 初期のプロトタイプ (Gavriel Iddanら, イスラエル, 文献2のFigure 1.1-1を引用改変).

完全に切り離してそれに小さな送信機をつければ、何らかの方法でそれらを自由に動かせるのではないかと考え、Iddanは1992年からより多くの時間を費やすようになった。この時点で、小腸用のカプセル内視鏡を開発するにあたって以下の3つの大きな課題があげられた。(1)腸内で観察用の窓が汚れること。(2)医師が画像を見るのに長時間かかること。(3)CCD、照明光、送信機用のエネルギー

ギーが不足していること。

観察窓の汚れを防ぐために、丸天井のような形をした透明ドームを作れば、腸内の組織でこすられることによって常にきれいな画像が得られるのではないかと考えた彼は、有能な光学デザイナーに依頼して1993年に初期のプロトタイプを作製した(Figure 1)。当時入手可能であった1/4インチ(0.635 cm)のCCDと白熱光を照明に用いたこのプロトタイプは、無線ではなく飲み込むこともできなかったが、光学的には良い結果が得られた。

医師が画像を見るのに長時間かかるという問題は、システムをカプセル(CCDなどの画像センサーと送信機を含む)、レコーダ(アンテナや記録装置などを含む)、ワークステーション(画像解析用のソフトや観察用モニターなどを含む)の3つに分けることで解決できた。生体組織を介して画像を無線で送るための波長や電波の強さは、近所のスーパーで購入した解凍した鶏を用いた実験で決定した。しかし、CCDが消費するエネルギー不足の問題が大きな障害となって残った。

Iddanが光通信に関する雑誌を何気なく読んでいるとき、新しい画像センサーであるAPC



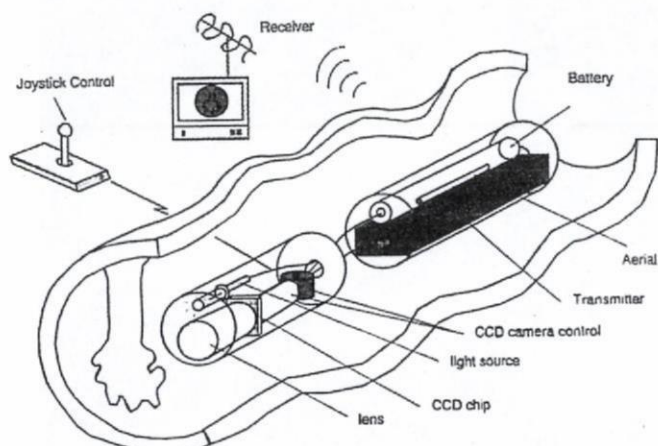


Figure 2 ワイヤレス内視鏡のプロトタイプ (Paul Swain ら, イギリス, 文献5のFigure 1を引用).  
 CCD (charge-coupled device): 画像センサー, 大きさ 25×25 mm  
 Aerial: アンテナ

(active pixel sensor) について Eric Fossum が書いた論文が目にとまった。APCは単体のシリコンチップからなる集積回路上に設計でき, 同等の性能をもつ CCD のわずか 1% しかエネルギーを消費しないというものであった。ちなみに APC は Olympus の Tsutomu Nakamura により命名され Eric Fossum の論文で広く知られるようになったもので, 様々な種類があるが CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) がその代表である<sup>3)</sup>。CCD の代わりに CMOS を搭載することで, カプセル内視鏡開発における最後の問題が解決された。

1994年1月17日に Iddan は Rafael を通じて, カプセル内視鏡に関する最初の特許を申請した。この時点から, Iddan はカプセル内視鏡開発に全力を注ぐと同時に出資者を探し始めた。当初は誰もこの SF 小説のような話に振り向かなかったが, 1995年に Iddan は当時イスラエルの電子内視鏡用ビデオカメラ販売会社の社長であった Gavriel Meron と出会い, カプセル内視鏡の事業化計画について初めての話し合いが行われた。

### III イギリスのグループによるカプセル内視鏡の開発<sup>4)</sup>

1981年以來, Paul Swain は物理学や生物工学が専門の Tim Mills とともにロンドンの大学でレーザーやラジオ波を使った止血法について共同研究を始め, いくつもの新しい内視鏡治療法や機器を開発していた。内視鏡的縫合法を開発する過

程で, ラジオ波でデータを伝送するカプセルを食道や胃壁に取り付け, 3カ月以上もの長期にわたって胃内の pH を測定する方法を開発した。1990年代の初期にビデオカメラや無線送信機が小型化してきたため, データ伝送の技術を嚥下可能な小型内視鏡の開発に応用しようと考えた。1993年に理学博士の Feng Gong と共同研究の約束を交わした彼らはイギリスの研究助成金を得て, 日本の商業誌で最も小型の新しいカメラや送信機などを探し始めた。同時に BBC (British Broadcasting Corporation) に関連した技術会社から超小型カメラの存在を知り, ロンドンのスパイショップなどで探した結果, 周波数が変更可能な超小型送信機を驚くべき低価格で入手した。またスポーツビデオ機器を開発する会社から, 3 cm の幅しかないクリケットの支柱に埋め込んで使うビデオカメラを入手し, それらを使った小型内視鏡の開発を開始した。1994年9月に米国ロサンゼルスで開催された世界消化器病会議における招待講演で, Swain は消化管出血や癌の治療が行えるマイクロ波装置の開発について話したが, それと共にマイクロ波で画像を伝送するロボットカプセルカメラの可能性について初めて公開した。その後の検討の結果, 微弱なラジオ波であれば生体の水や脂肪組織に吸収されず生体を通して画像データが伝送できることを知った。彼らは1996年にワイヤレス内視鏡のプロトタイプ (Figure 2) を完成し, 生きたブタの胃内部のカラー画像を体外のモニターで観察することに成功した<sup>5)</sup>。この時点で, 彼らはまだ Iddan や Meron などのイスラエルグループの存在を知らなかった。

### IV カプセル内視鏡の実用化とその後の開発

1997年にカプセル内視鏡に関する最初の米国特許が認められたことを契機に, Meron と Iddan は新たな提携を交わし, Rafael 社の技術を民間へ委譲する交渉を始めた。同年の秋イギリスで開催された学会で Meron は Swain と出会い, 2つのグループが共同すれば実用的なカプセル内視鏡がより早く開発できることが判明した。1998年に Meron が中心となって消化管疾患の診断および治療のための嚥下可能な使い捨てカプセル内視鏡の開発, 生産および販売会社である Given Imaging Ltd. が設立された。そして Swain のグループ

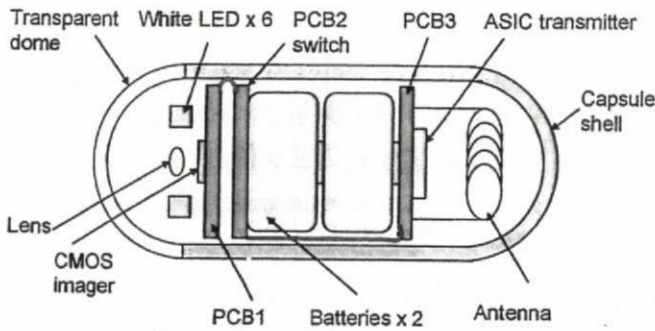


Figure 3 カプセル内視鏡の基本構造 (文献2のFigure. 1.1-2を引用).

CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) imager: 画像センサー

LED (Light Emitting Diode): 発光ダイオード

PCB (Printed Circuit Boards): プリント回路基板

ASIC (Application Specific Integrated Circuit) transmitter: 送信機

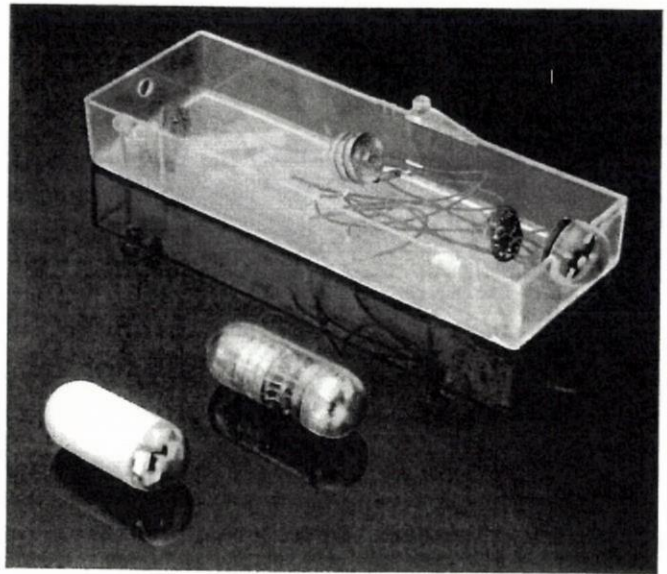


Figure 4 カプセル内視鏡の最終プロトタイプ (上, 中) と実用化モデル (M2A: 左下) (文献6のFigureを引用改変).

は, Given Imaging Ltd. と共同でカプセル内視鏡の開発を行うことに同意した<sup>4)6)</sup>. その後は急速に開発が進み, 画像センサーに CMOS, 照明光に白色の LED (Light Emitting Diode), 送信機に ASIC (Application Specific Integrated Circuit) を使用し, それらを同時に作動させることでエネルギー消費を最小限に抑えたカプセル内視鏡の最終プロトタイプ (Figure 3, 4) が完成した<sup>7)</sup>. 1999年の10月, イスラエルの Eitan Scapa のクリニックで Swain が自らカプセル内視鏡を飲み込んで世界初の臨床検討を行った. 最初のカプセルの大きさは 33×11 mm で, 照明用の LED は 2 個でありバッテリーも 2 時間しか持たなかった. その後改良が重ねられたカプセル内視鏡は, 大きさが 26×11 mm で LED を 4 個備え, バッテリー寿命も 6 時間以上になった M2A (mouth to anus, Figure 4 左下) が製品化され, 2001 年に欧米で認可を得た. 2004 年には食道用カプセル内視鏡が開発され PillCam ESO (Pill Camera for Esophagus) と名付けられ, M2A は PillCam SB (for Small Bowel) と名前が変わった. 2004 年に CCD を搭載し画質の良いオリンパス製のカプセル内視鏡 (Endo Capsule) が発表されると Given Imaging Ltd. のカプセル内視鏡の開発スピードに拍車がかかり, 大腸用 (PillCam COLON) や改良型の食道用 (PillCam ESO2), 小腸用 (PillCam SB 2) が実用化された (Table 1). 今後, カプセル内視鏡は小腸のみならず, 食道や大腸の内視鏡検査法としても普及していくものと思われる.

## V おわりに

21 世紀の内視鏡とも言うべきカプセル内視鏡の開発について, 開発に携わった人々が書いた文献をもとに紹介した. 当初小腸を観察するために開発されたカプセル内視鏡は, 食道用や大腸用のものが実用化され, 胃用や可動式のもの, さらに治療用のカプセル内視鏡の開発も進行中である. これらの新しいカプセル内視鏡の登場により, 近い将来には消化器内視鏡検査全体が劇的に変化していくものと思われる.

## 文献

1. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
2. Iddan GJ. A short History of the Gastrointestinal Capsule. *Atlas of Video Capsule Endoscopy*. eds Keuchel M, Hagenmuller F, Fleischer DE, Springer, Germany, 2006; 2-3.
3. Wikipedia, the free encyclopedia. Active pixel sensor. < [http://en.wikipedia.org/wiki/Active\\_pixel\\_sensor](http://en.wikipedia.org/wiki/Active_pixel_sensor) >
4. Iddan GJ, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004; 14: 1-9.
5. Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 725-9.
6. Meron G. Development of the Swallowable Video Capsule. *Atlas of Capsule Endoscopy*. eds Halpern M, Jacob H, Given Imaging Inc., USA, 2002; 3-5.

Reprint

# THE GI FOREFRONT

Reprinted from *THE GI FOREFRONT* Vol.4 No.2, 2008

Medical Review Co., Ltd.  
Asahi Seimei Boshomachi Bldg.  
1-5-13, Boshomachi, Chuo-ku  
Osaka 541-0045, Japan  
TEL: +81-6-6223-1468  
FAX: +81-6-6223-1414  
E-mail: [saito@mr-review.co.jp](mailto:saito@mr-review.co.jp)  
<http://www.mr-review.co.jp/>

Owned, published, and © copyrighted, 2008, by Medical Review Co., Ltd. All rights reserved

**ディベート 「小腸観察のファーストチョイスは、カプセル内視鏡か、ダブルバルーン内視鏡か」**



「ダブルバルーン内視鏡」の立場から

**山本博徳**

自治医科大学 フジノン国際光学医療講座  
光学医療センター 教授

進行・議論整理

**三輪洋人**

兵庫医科大学内科学  
上部消化管科 教授  
(本誌「DEBATE ON GI THERAPY」  
コーディネーター)

「カプセル内視鏡」の立場から

**中村哲也**

獨協医科大学 医療情報センター センター長/教授

本企画は、問題点をより明確にすることを目的としているため、ここでの論者による議論は、あえて一方の見地に立った場合のものであり、必ずしも論者自身の確定した意見ではありません。

**各検査法の特徴 (REFERENCE 1 / Table 1)**

**三輪** 本日は、「小腸観察のファーストチョイス」をテーマとして、獨協医科大学の中村哲也先生には「カプセル内視鏡 (CE: capsule endoscopy)」の立場に、自治医科大学の山本博徳先生には「ダブルバルーン内視鏡 (DBE: double balloon endoscopy)」の立場に立って、ディベートを行っていただきます。

まず各々の検査法の特徴ならびに普及の度合について、中村先生、カプセル内視鏡の方からご説明いただけますか。

**中村** これは被験者が自ら飲み込むだけで検査ができるカプセル型小型内視鏡 (Figure 1) で、代表的な小腸用の PillCam™ SB (Given Imaging Ltd.) は幅 11 mm, 長さ 26 mm, 1方向で1秒に2枚ずつ撮影します。60カ国以上で、750,000件以上使用されています。2000年に最初に報

**REFERENCE 1**

(Table 1)

日本消化器内視鏡学会: 消化器内視鏡ガイドライン第3版. 医学書院, 2006

Table 1. 新しい小腸内視鏡の特長

|        | カプセル内視鏡                  | ダブルバルーン内視鏡              |
|--------|--------------------------|-------------------------|
| 前処置    | 不要                       | 咽頭麻酔 (経口)<br>下剤 (経肛門)   |
| 前投薬    | 不要                       | 鎮痙薬, 鎮静剤                |
| 検査時間   | 8時間 (外来)                 | 1~2時間 (入院)              |
| 被験者の苦痛 | (-)                      | (+)                     |
| 観察範囲   | 全小腸                      | 全小腸 (通常2回で)             |
| 内視鏡像   | ほぼ良好                     | 良好                      |
| 生検     | 不可能                      | 可能                      |
| 利点     | 生理的状態で観察<br>サーベイランス・経過観察 | 内視鏡治療が可能<br>精密検査・内視鏡的治療 |

REFERENCE 1より引用・改変

## DEBATE ON GI THERAPY

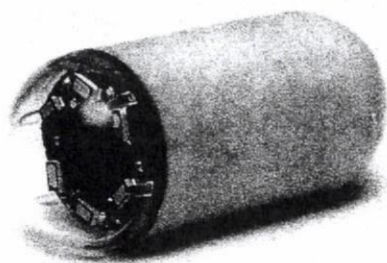


Figure 1. 小腸用カプセル内視鏡 (PillCam™ SB)  
画像提供：中村哲也

告され、2001年に欧米で認可されました。日本では2003年に治験が行われ、2007年10月に保険適用となり、現在すでに100施設以上で、5,000～6,000件使われています。専門的な施設だけでなく、個人の診療所でも購入されているようです。

**三輪** 山本先生、ダブルバルーン内視鏡 (Figure 2) の方はいかがですか。

**山本** 最初は私が原理を考えて自作から始まったのですが、2000年9月に試作品ができ、2003年には日本、欧州、中国で、2004年には米国でも発売され、現在50カ国ほどで使用されています。日本では200施設程度で使われています。

**三輪** ダブルバルーン内視鏡にはどのような長所がありますか。

**山本** 通常の内視鏡と同様にリアルタイムの観察が可能です。また往復観察が可能ですので、病変の疑いの場所を重点的に探すことができ、病変の全体像を容易に把握できます。それに生検も内視鏡治療も可能です。それからカプセル内視鏡は、狭窄がある症例に使用すると狭窄部で滞留する危険性がありますが、ダブルバルーン内視鏡は狭窄例も禁忌ではなく、むしろ適応です。しかも狭窄の原因を明らかにして、治療もできますし、滞留したカプセルを取り除くこともできます。

**三輪** 中村先生、カプセル内視鏡にはどのような長所がありますか。

**中村** 何より前処置が不要で、絶食だけで検査ができることと、被験者が能動的に飲むので、苦痛がほとんどなく、生理的な状態で観察ができることです。検査は8時間かかりますが、その間拘束されることはなく、朝カプセルを飲んで4時間後には食事もでき、外来で日帰り検査が可能です。ダブルバルーン内視鏡は全小腸を通常2回で見ますが、カプセル内視鏡は1回で70～80%を見ることができます。

### 各検査法の欠点

**三輪** 山本先生、カプセル内視鏡のデメリットと思われる点を挙げていただけますか。

**山本** 「内視鏡」という名前ではありますが、後から画像を解析するので、操縦をしてリアルタイムで見る内視鏡とは全く異なると思います。異常所見が写っていても、詳しく見たり、水で洗浄したりできません。それにカプセル内視鏡は1秒間に2コマしか撮らないので、稀ではありますが素早く通り過ぎて50,000枚のうち1～2枚しか病変が写らないこともあります。

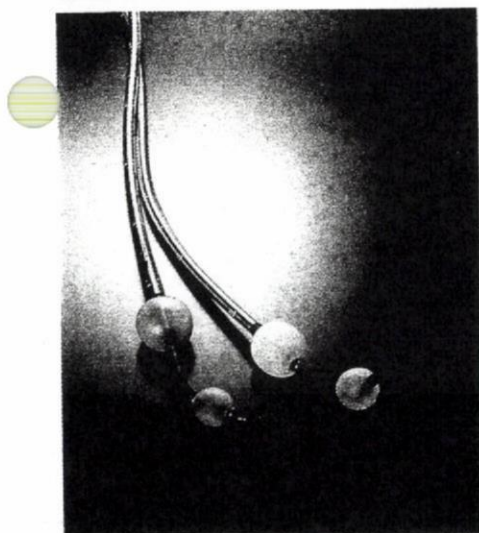
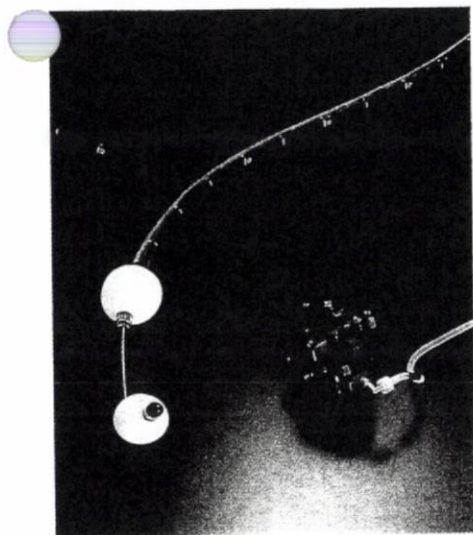


Figure 2. ダブルバルーン内視鏡  
画像提供：山本博徳

## 「小腸観察のファーストチョイスは、カプセル内視鏡か、ダブルバルーン内視鏡か」

**中村** それは現時点では致命的になることかもしれませんが、操縦性についてはすでに改良が進められており、撮った写真を体外でそのまま見ることができるリアルタイムモニターや、また可動式のものも開発されていますので、操縦性に欠けるという問題はいずれ解消されるものと思います。

**山本** ずっと追跡すると8時間かかり、カプセルのメリットがなくなるでしょう。また操縦性を持たせると、苦痛がなく、拘束されずに外来で受けられるといったメリットをなくすことになるのではないかと思います。

**中村** 現タイプはスクリーニング用にして、操作性のあるタイプは治療を目指していますから、完成すればダブルバルーン内視鏡は必要なくなるかもしれません。現タイプよりさらに視野角を広げたものも米国ではすでに認可され、日本でも申請中ですから、見落としは少なくなると思います。

**山本** 画像が広角になり画質は良くなったかもしれませんが、1秒間に2コマという問題は解決されていないと思います。

**中村** バッテリーを増やす技術も進むなど、その点もどんどん改良されていくでしょうから、問題が解決されるのは時間の問題だと思います。

**三輪** それでは中村先生、逆にダブルバルーン内視鏡のデメリットと思われる点を挙げていただけますか。

**中村** 上下2回見ても100%全小腸を観察できるわけではなく、例えば腹部術後例はカプセルでしか見ることができません。あと、慣れていないと、ダブルバルーンのオーバーチューブで逆に紛らわしい病変を作ってしまう、本来の病変の診断が遅れることもあります。

**山本** 全小腸観察率は、当院のデータでは上下の挿入を合わせ70~80%に達します (REFERENCE 2)。確かに、癒着などのある症例では見られない部分も出てきます。しかしそれはカプセル内視鏡においても同程度見られることであり、バッテリーが途中で切れて回腸末端部が写っていないこともあります。

**中村** カプセル内視鏡研究会で実施した日本の多施設研究では、絶食のみで1回の検査の全小腸観察率は74.1%でした。ただ、メトクロプラミド服用後に検査をすると97%になるという、多数例で検討した海外の報告があります (REFERENCE 3)。最後のコマまで見て大腸に至っていない場合は、日を変えてもう一度検査を行います。そうすると、カプセル内視鏡は2回行えばほぼ100%となります。

### REFERENCE 2

林 義和, 山本博徳, 喜多宏人, 他: ダブルバルーン内視鏡による小腸病変の診断と治療. 胃と腸 40: 1475-1482, 2005

### REFERENCE 3

Selby W: Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 61: 80-85, 2005

## 小腸観察のファーストチョイスを「カプセル内視鏡」とする論点

- 前処置が不要で、苦痛がほとんどなく、生理的狀態で観察ができ、外来で日帰り検査が可能であり、1回の検査で全小腸の70~80%を見ることができる。
- 「カプセル内視鏡をファーストチョイスとし、次にダブルバルーン内視鏡を行う方がよい」ことがエビデンスで示されている。
- これまでに見逃されたり放置されたりしていた可能性のある小腸の腫瘍病変は、実際にはかなり多いと考えられる。



## ダブルバルーン内視鏡のリスク

**三輪** ダブルバルーン内視鏡の挿入は技術的に難しくありませんか。

**山本** 飲ませるだけのカプセルと比べれば難しいですが、内視鏡医としての技術を身につけ、原理をよく理解していれば、極端に難しい手技ではありません。逆に原理通りに挿入しやすい形に整えて内視鏡を入れることを心がければ、通常の内視鏡よりも容易だと思います。ですから、適切な指導をして、原理をよく理解してさえいれば、ラーニングカーブは非常に早いです。

**三輪** ダブルバルーン内視鏡で大きな偶発症は起こっていませんか。

**山本** 偶発症は非常に少ないです。どの報告を見ても安全で有効な検査という結論になっています (REFERENCE 4, 5)。治療内視鏡の場合は若干高めですが、海外の施設を合わせても、通常の大腸内視鏡と大差ありません。

**中村** 最近、一般病院で点墨中に穿孔があったと聞きましたし、また急性膵炎が大きな合併症ではないかと思いますが、いかがですか。

**山本** 急性膵炎の報告はありますが、決して多くはありません。重症膵炎に至った例もありますが、頻度は高くなく、通常、絶食、補液で自然軽快します。

**三輪** 原因は、ファーターのところをずっと圧迫しているからですか。

**山本** 症例の多くが体尾部に局限した膵炎を起こすことから考えると、挿入した時にトライツ靱帯が正中側に引き寄せられてほぼ真っ直ぐになり、後腹膜に固定されている十二指腸サードポーションを引っ張って、膵

### REFERENCE 4

Ohmiya N, Yano T, Yamamoto H, et al: Dignosis and treatment of obscure GI bleeding at double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 66: S72-S77, 2007

### REFERENCE 5

Tanaka S, Mitsui K, Yamada Y, et al: Diagnostic yield of double-balloon endoscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008 Jun 16 [Epub ahead of print]

臓の体尾部が捻られるためではないかと推測されています。

**中村** ダブルバルーン内視鏡が始められた当初は嚥下性肺炎の報告が結構あり、かなり注意するようになってから減りましたが、最近はどうですか。

**山本** 一定の確率で報告はあります。喉は敏感なため、経口の挿入の場合は特に深鎮静としますから、嘔吐や誤嚥が起こることはあり得ます。また以前は透視で見ながら挿入していたため、背臥位で行うことが多かったのですが、慣れてくると挿入のための透視は必要なく、左側臥位で行うので、誤嚥性肺炎のリスクは減ります。ですので、体位の工夫によっても十分リスクは減らせるのではないかと思います。

**三輪** 通常、1回は何分くらいかかりますか。

**山本** 慣れてくれば、通常30～40分程度で最深部に到達します。挿入困難例でも1時間程度です。トータルを見る場合、点墨を置いて翌日か翌々日に反対側から検査をするのですが、点墨まで20～30分で到達することが多いです。ですから、最初の観察で半分以上から2/3程度を観察し、点墨まであと1/3から半分近くを次の検査で観察するという形でやっています。

**中村** ダブルバルーン内視鏡が日帰りで行われることはありますか。

**山本** あります。それほど深い挿入を予定していない場合や、経肛門的挿入の場合は、鎮静が軽くて済むため日帰りが可能になる場合もあります。

### 設備投資や患者負担はどちらの検査が高いのか？

**三輪** 読者の先生方の中にも、各検査装置の導入を考えている方がおられるかと思いますが、実際にどれくらいの費用がかかって、患者さんの負担はどれくらいになるのでしょうか。

**中村** 小腸用カプセル内視鏡は、日本では2008年8月時点でGiven Imaging社の製品のみが認可されており、そのハードウェア一式の定価は529万円です。通常の電子内視鏡一式が1,500万円ほどですから、かなり安いと思います。そして医療材料費としてカプセルそのものが保険で認められており77,200円です。手技料は1,700点算定できます。ただ、日本で算定する場合には、上部および下部消化管検査を行って、原因がまだ不明な消化管出血を伴う小腸疾患に限られています。

**三輪** 読影料はどうですか。



**Tetsuya Nakamura**

なかむら・てつや ●

獨協医科大学 医療情報センター  
センター長/教授

1982年神戸大学医学部卒業、1989年神戸大学大学院医学研究科修了。1982年神戸大学医学部附属病院内科研修医、1983年兵庫県立病院がんセンター内科、1989年神戸大学医学部附属病院医員、1990年医療法人江尻病院内科医長・消化器部長、1992年国立神戸病院研究検査科・同科長、2001年獨協医科大学光学医療センター内視鏡部門長、助教授、2007年獨協医科大学消化器内視鏡センター長、准教授、2007年獨協医科大学医療情報センター長、教授 現在に至る。

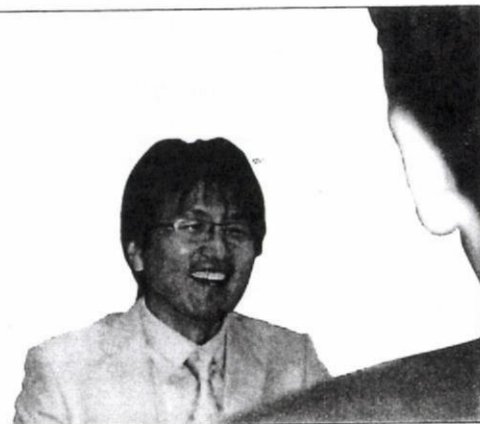
【専門領域】

消化器内視鏡診断（カプセル内視鏡、上部消化管の拡大内視鏡、光線力学的診断：PDD）、消化管癌に対する内視鏡的治療（特にレーザー内視鏡治療：PDT）、消化管腫瘍の病理診断、医療情報（電子カルテ、内視鏡画像ファイリングシステム）



### 小腸観察のファーストチョイスを 「ダブルバルーン内視鏡」とする論点

- リアルタイムの観察が可能で、病変の疑いの場所を重点的に探すことができ、病変の全体像も把握できる。それに生検も内視鏡治療も可能である。
- カプセル内視鏡よりも specificity が高く、重要な疾患を確実に診断する能力が勝っている。
- 確定診断にダブルバルーン内視鏡が必要になるため、二度手間を回避する意味でも、最初からダブルバルーン内視鏡を行うべきである。



**中村** 今のところ1,700点の中に含まれます。ですから、カプセル代と読影料で約90,000円ですから、患者さんの負担は1割負担なら約9,000円、3割負担なら約27,000円となります。

**山本** カプセル内視鏡自体が使い捨てで、それが特定材料として保険で請求できることは、使う側にとっては確かによいことですが、1個77,200円もするものを1回の検査で使い捨ててしまうことというのは、国民全体の医療費を考えるとどうかと思うのですが……。

**三輪** ただ、現段階ではこれはルーチンの検査ではありませんからね。

**中村** カプセル内視鏡は症例が限られていますし、診療報酬を請求する際には症状詳記を添付しなければならないのです。

**三輪** 読影の技術についてはいかがですか。

**中村** 現在、リーディングセミナーが開催されています。日本カプセル内視鏡研究会も読影トレーニングを行うという動きもあります。さらに名古屋大学や大阪市立大学などでは、すでに大学レベルでリーディングセンターを設置していますが、全国的にセンターを立ち上げる構想もあり、順調にいけますと来年頃から稼働する可能性もあります。

**三輪** つまりセンターに送ると、そこで読んでもらえるということですね。そうすると、現状の読影料では足りないのではありませんか。

**中村** 現在、交渉中です。

**三輪** しかし、慣れない先生による見落としの問題はクリアされますね。ダブルバルーン内視鏡の費用はどれくらいですか。

**山本** 内視鏡自体は400万円程度です。ただ、全く新規に開始する場合、プ

## 「小腸観察のファーストチョイスは、カプセル内視鏡か、ダブルバルーン内視鏡か」

ロセッサ一式、カート、モニター、バルーンコントローラーなどを合わせると650～660万円程度よけいにかかります。

**三輪** 現在すでに内視鏡がある施設ではいくらくらい必要ですか。

**山本** バルーンコントローラーが新たに必要で、それが175万円ですから、内視鏡と合わせて575万円が必要最小限の設備投資となります。

**三輪** ダブルバルーン内視鏡の保険点数はどうなりますか。

**山本** 2,000点ですから、患者さんの負担は3割だと6,000円です。

**中村** オーバーチューブやバルーンなどの消耗品は、患者さんの負担にしているのですか。

**山本** 15,000円のオーバーチューブは使い捨てで、医療材料として認められていないため、病院の持ち出しとなっています。

### 科学的に診断能が優れているのはどちらの検査か？

**三輪** トータルで考えると、科学的に診断能が優れているのはどちらでしょうか。中村先生、いかがですか。

**中村** 2006年に行われたICC (International Conference of Capsule Endoscopy) のコンセンサスミーティングで、カプセル内視鏡は sensitivity や specificity がかなり高いことが示されています。また、「カプセル内視鏡を初期画像診断とし、次にダブルバルーン内視鏡を行う方がよい」という報告がすでに2報あり (REFERENCE 6, 7), これをエビデンスとしています。

国内では前述の多施設共同研究で、原因不明消化管出血135例中、確定診断を得た70例のうち34例はカプセル内視鏡だけで確定診断されました。一方、診断未確定の65例のうち、経過不明の6例を除いた59例は追加検査が行われ、そのうち27例はダブルバルーン内視鏡でしたが、それで確定診断がついたのは4例でした (REFERENCE 8)。ですから、これがそのまま「カプセル内視鏡が先」というエビデンスになるかどうかはわかりませんが、カプセル内視鏡が診断的に優れているという傍証にはなると思います。

**三輪** sensitivity はすべての施設で非常に高かったですから、拾い上げという面ではかなり良いと思いますが、山本先生、いかがですか。

**山本** 診断能を示す diagnostic yield は、初期のダブルバルーン内視鏡との



**Hironori Yamamoto**

やまもと・ひろのり ●

自治医科大学 フジノン国際光学医療講座  
光学医療センター 教授

1984年自治医科大学卒業、高知県立中央病院にて研修。1995年10月まで高知県にて地域医療に従事、うち3年間、Mayo Clinic, University of Texasに臨床留学。1995年11月自治医科大学消化器内科臨床助手、2001年10月同講師、2005年10月同助教授、2006年6月同フジノン国際光学医療講座教授、2008年4月同光学医療センター、センター長。

【専門領域】

ダブルバルーン内視鏡、小腸・大腸疾患、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)

### REFERENCE 6

Nakamura M, Miwa Y, Ohmiya N, et al: Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 38: 59-66, 2006

### REFERENCE 7

Hadithi M, Heine GD, Jacobs MA, et al: A prospective study comparing video capsule endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 101: 52-57, 2006

### REFERENCE 8

中村哲也, 荒川哲男, 後藤秀実, 他; カプセル内視鏡研究会: 小腸用カプセル内視鏡の日本人における多施設共同研究報告—原因不明消化管出血症例を中心に—. *胃と腸* 49: 324-334, 2007

# DEBATE ON GI THERAPY

## REFERENCE 9

(Figure 3)

Chen X, Ran ZH, Tong JL: A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases.

World J Gastroenterol 13: 4372-4378, 2007

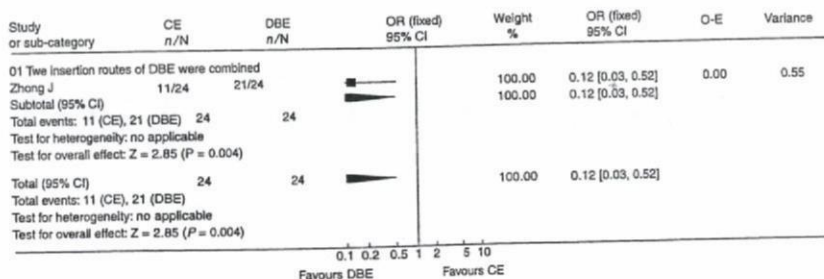


Figure 3. Comparison of the yield of CE and DBE with 2 insertion approaches combined (focused on the fully published papers on obscure GI bleeding) The yield of DBE with combinatory oral and anal routes was significantly higher than that of CE (fixed model,  $P = 0.004$ ), just one study was included however.

REFERENCE 9より引用

比較ではカプセル内視鏡の方が優れているという報告もありますが、それらの報告はダブルバルーンが経口的挿入のみであったり、始めたばかりで慣れていなかったりという状況が背景にあります。最近の報告やメタアナリシスでは、diagnostic yieldの数値的な比較でも、両者には差がないとしたものが多く (REFERENCE 9)、経口と経肛門を合わせた場合、出血に対する diagnostic yield は、カプセル内視鏡よりも有意に優れているというメタアナリシスもあります (REFERENCE 9 / Figure 3)。

実際に臨床では、カプセル内視鏡は発赤点や小びらんなど異常所見はよく見つけるのですが、肝心の大きな腫瘍を見逃すことがあり得ます。したがって、質的な面から考えますと、異常と思われるところを確実に見て診断をつけることが可能という点でダブルバルーン内視鏡の方が specificity は勝っていると考えます。つまり、重要な疾患を確実に診断する能力は勝っていると言うことができます。

**中訳** 実際、カプセル内視鏡は近視眼的に見ますから、拡大率が8倍で、時として大きな腫瘍の一部だけ見て推測するというようなことが起こり得ます。しかしそれについてはリーディング法が改善され、小腸の一定の場所で60分以上停滞して、かつ粘膜面に異常があれば、粘膜下腫瘍を強く疑うことになりましたから、見落とすことは少なくなっています。

またカプセル内視鏡で粘膜下腫瘍を疑い、ダブルバルーン内視鏡で1回目には見逃してしまい、2回目でようやく見つかった症例もあります。小腸はまだ診断基準がなく、カプセルで見る画像は初めてですし、ダブルバルーン内視鏡では食道、胃、大腸の診断を小腸に当てはめて診断しているだけです。そのため現時点では、小腸に起こりやすい疾患が内視鏡的にどのような形態をしているのかという診断学が確立されていないところでのディスカッションに過ぎません。今後それが確立されれば、カプセル内視鏡はカプセル内視鏡なりの読み方がより確立され、ダブルバルーン内視鏡による診断も、より specificity が上

がる可能性はあると思います。

### 実際に対象となる患者さんはどれくらいいるのか？

**三輪** これまでの小腸へのアプローチ法はかなり侵襲的でしたが、カプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡の登場でかなり容易になりました。しかし、例えば便潜血陽性でも検査するとなると、医療費の浪費につながりかねません。各検査法において、実際に対象となる患者さんは、どれくらいいるとお考えですか。

**中村** 日本の保険では、上部および下部消化管の検査、つまり内視鏡、胃透視、注腸造影などで見つからなかった症例が対象となっていますから、かなりの患者さんがカプセル内視鏡の適応になる可能性があると思います。しかし、例えば便潜血陽性の鉄欠乏性貧血例にカプセル内視鏡を行って診断がつくかどうかはまた別な問題だと思います。また、そういう症例はダブルバルーン内視鏡でも診断がつかない確率が高いように思います。

前述の多施設共同研究で、確定診断がついた70症例のうち小腸の腫瘍性病変は17.1%でした (REFERENCE 8 / Table 2)。ということは、これまで小腸の腫瘍性病変が見逃されていた、あるいは放置されていた可能性があるわけです。ですから、実際には小腸の疾患はかなり多いのではないかと感じています。

**山本** しかし、全く無症状の人を検診でみる必要があるほど小腸疾患が多いわけではありませんから、両者とも、ある年齢以上は検診で受けさせるというような検査ではないと思います。ただ、小腸疾患を疑うような症状や症候がある症例を選択して検査を行うと、有病率は非常に高いことから、そのようなサインのある症例については積極的に原因を追及すべきですね。実際にカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡で観察を始めると、自分たちが臨床で思っていたよりはるかに小腸疾患が多いと感じる数ではあるだろうと思います。それに、異常所見が見つかった場合、検査中の治療率が非常に高いのです。ですから、決して見つける必要がなかった病変が見られるようになったのではなくて、本当に治療が必要な病変に対する検査ができるようになったということです。

### どちらがファーストチョイスとしてよいか？

**三輪** 最後に、どちらがファーストチョイスか、結論を述べていただけますでしょうか。

### REFERENCE 8

(Table 2)

中村哲也, 荒川哲男, 後藤秀実, 他; カプセル内視鏡研究会: 小腸用カプセル内視鏡の日本人における多施設共同研究報告—原因不明消化管出血症例を中心に—  
胃と腸 49: 324-334, 2007

Table 2. 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>2</sup>       | 18  | 25.7 |
| Angiodysplasia <sup>2</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 (線癌)                  | 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   |
| 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  |
| 慢性肺炎                        | 1   | 1.4  |
| 6. ヘーテット洞                   | 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  |

<sup>1</sup> 潰瘍と Angiodysplasia が重複した症例を1例含む。

<sup>2</sup> PHE: portal hypertensive enteropathy

<sup>3</sup> GIST: gastrointestinal stromal tumor

<sup>4</sup> GAVE: gastric antral vascular ectasia

REFERENCE 8 より引用