

S Fujii, <u>M Muto</u> , et al.,	The microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma.	Histopathology		In press	
Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, <u>Manabu Muto</u> , et al.,	Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma.	Endoscopy		Epub	2010
<u>Manabu Muto</u> , Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, et al.,	Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial.	J Clin Oncol		Epub	2010
Tomomasa Hayashi, <u>Manabu Muto</u> , et al.,	Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis.	Jpn J Clin Oncol		Epub	2010
Yasuzoe Ezo, <u>Manabu Muto</u> , et al.,	Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study.	Gastrointest Endosc	71 (3)	477-484	2010
Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Shigemi Matsumoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.,	Multiple early-stage malignant melanoma of the esophagus with long follow-up period after endoscopic treatment: report of a case.	Esophagus	6 (4)	249-252	2009

Yukinori Kurokawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.,	A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508.	Jpn J Clin Oncol	39 (10)	686-9	2009
<u>Manabu Muto</u> , et al.,	Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy.	Gastroenterol Hepatol	24 (8)	1333-46	2009
Tonya Kaltenbach, <u>Manabu Muto</u> ,	Teleteaching endoscopy: the feasibility of real-time, uncompressed video transmission by using advanced-network technologies.	Gastrointest Endoscopy	70 (5)	1013-7	2009
Yokoyama A, Kumagai Y, Yokoyama T, Omori T, Kato H, Igaiki H, Tsujinaka T, <u>Muto M</u> , et al.,	Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	18 (2)	651-5	2009
Toru Ugomori, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope.	Head Neck	31 (2)	189-94	2009
<u>Manabu Muto</u> , et al.,	Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract	J Gastroenterol	44 (1)	13-25	2009
眞下陽子、森田周子、堀松高博、江副康正、宮本 心一、武藤学	食道癌内視鏡診断の新しい動向	外科治療	101 (5)	535-541	2009
武藤学、森田周子、千葉 勉	中・下咽頭表在癌の診断と治療：早期診断と低侵襲治療の新展開-消化器内科の立場から-	日本消化器病学会雑誌	106 (9)	1291-1298	2009
森田周子、武藤学	手技の解説 咽頭癌の内視鏡診断・治療	臨床消化器内科	24 (6)	753-757	2009

森田周子、武藤学	治療 下咽頭表在癌の内視鏡手術	JOHNS	25 (2)	233-237	2009
角川康夫、福田隆浩.	造血幹細胞移植後合併症へのアプローチ 造血幹細胞移植における消化管合併症 内視鏡診断を中心に	内科	104	278-85	2009

新しい内視鏡診断機器の臨床への応用とこれらを用いた
診断精度の向上に関する調査研究

平成21年度

IV. 研究成果の刊行物・別刷

2

カプセル内視鏡の最新情報

中村哲也, 寺野 彰

カプセル内視鏡とは、被検者が自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。電子内視鏡をはじめとするチューブ型の内視鏡(軟性鏡)と形態がまったく異なり、侵襲が極めて乏しいため、検査時の苦痛がほとんどない点が最大の特長である。カプセル内視鏡は2001年から欧米で使用が始まったが、2008年3月までにイスラエルの Given (Gastrointestinal video endoscopy) Imaging Ltd. が開発した小腸用カプセル内視鏡を中心に、世界60箇国以上において75万件以上の検査が行われている。これまでに、撮影された消化管内の写真をビデオ画像として診断する画像撮影専用モデル(食道用、小腸用、大腸用)や、消化管狭窄の有無を調べる目的で開発された Agile Patency Capsule が実用化されている。カプセル内視鏡に関連した機器およびソフトウェア開発の進歩は著しく、2009年以降にはさらに新しい機種が開発されている可能性が高い。本項では、2008年10月時点におけるカプセル内視鏡の最新情報について紹介する。

I カプセル内視鏡の歴史と種類(表1, 2)

カプセル内視鏡の歴史を表1に、2008年10月時点までに実際に販売されたカプセル内視鏡の種類を表2に示す。2000年にカプセル内視鏡のプロトタイプによる人間の正常小腸の画像が、世界ではじめて Nature 誌上で紹介された。カプセル内視鏡の初期モデル(M2A, Given Imaging Ltd. 製)は、2001年5月に欧州で CE-mark(すべての欧州共同体の基準を満たす商品に付けられるマーク)を取得し、同年8月には米国の Food and Drug Administration (FDA) に承認された。オリンパス社製の国産カプセル内視鏡 (Endo Cap-

sule) が開発されてから、新しいカプセル内視鏡の開発スピードに拍車がかかり、用途や種類が増えるとともにそれぞれの機能も格段に進歩してきている。

II 日本で保険適用となった小腸用カプセル内視鏡

日本では2003年に獨協医科大学病院と社会保険中央総合病院において Given Imaging Ltd. の小腸用カプセル内視鏡の臨床治験が行われ、2007年4月に薬事承認された。そして、2007年10月1日に「M2A カプセル, PillCam SB カプセル」という名称で保険適用となった。

厚生労働省告示第322号による材料価格基準で、「153カプセル型内視鏡」として1個あたり77,200円と定められた。また、以下のような材料価格算定の留意事項があげられている(保医発第0928003号)。

ア. カプセル型内視鏡は、消化器系の内科又は外科の経験を5年以上有する常勤の医師が1名以上配置されており、カプセル型内視鏡の滞留に適切に対処できる体制が整っている保険医療機関において実施すること。

イ. 事前に上部消化管検査及び下部消化管検査を実施し、原因不明の消化管出血を伴う小腸疾患の診断を行うために使用した場合に算定できる。

ウ. カプセル型内視鏡を使用して撮像及び診断を行った場合は、区分「D310」小腸ファイバースコープに準じて算定する(筆者注: 1,700点)。

エ. カプセル型内視鏡を使用した患者については、診療報酬請求に当たって、診療報酬明細書に症状詳記を添付する。

小腸用カプセル内視鏡は、再使用禁止である。

表 1 カプセル内視鏡の歴史

2000年	カプセル内視鏡のプロトタイプ発表(Nature)
2001年	欧州でカプセル内視鏡(M2A)を承認(CE-mark取得) 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 欧州でPatency Capsuleを承認(CE-mark取得) 米国FDAが10歳以上の小児でのM2A使用を承認
2004年	日本でM2Aの治験(獨協医大, 社保中央総合病院)終了 国産小腸用カプセル内視鏡(Endo Capsule, オリンパス社)発表 米国FDAが食道用カプセル内視鏡(PillCam ESO)を承認
2005年	欧州で国産小腸用カプセル内視鏡(Endo Capsule)を承認(CE-mark取得)
2006年	米国FDAがAgile Patency Capsule(改良型 Patency Capsule)を承認 欧州で大腸用カプセル内視鏡(PillCam COLON)を承認(CE-mark取得) 日本でEndo Capsuleの治験(慶應大, 昭和大学横浜市北部病院)終了
2007年	韓国製小腸用カプセル内視鏡(MiroCam)発売 米国FDAが第二世代小腸用カプセル内視鏡(PillCam SB2)を承認 米国FDAが第二世代食道用カプセル内視鏡(PillCam ESO2)を承認 日本で小腸用カプセル内視鏡(M2A・PillCam SB)が保険適用 米国FDAが国産小腸用カプセル内視鏡(Endo Capsule)を承認
2008年	日本で小腸用カプセル内視鏡(Endo Capsule)が保険適用

表 2 カプセル内視鏡の種類(2008年4月時点)

用途	機種名	メーカー	販売開始年	備考
食道用	PillCam ESO	Given Imaging	2004	生産終了 第二世代のカプセル内視鏡
	PillCam ESO2	Given Imaging	2007	
小腸用	M2A・PillCam SB	Given Imaging	2001	2007年日本で保険適用 2008年日本で保険適用 韓国製 第二世代のカプセル内視鏡
	Endo Capsule	Olympus	2005	
	MiroCam	IntroMedic	2007	
	PillCam SB2	Given Imaging	2007	
大腸用	PillCam COLON	Given Imaging	2006	
その他	Patency Capsule	Given Imaging	2003	生産終了 改良型 Patency Capsule
	Agile Patency Capsule	Given Imaging	2006	

滞留に関連して、以下の患者には使用してはいけない。

1. 腹部X線検査、腹部超音波検査、病歴や手術歴、臨床所見などで消化管の閉塞、狭窄、瘻孔が既知又は疑われる患者(ただし、上記検査法にて確定できない場合でも簡易法を含めた小腸二重造影検査で狭窄がないことを確認された場合は除く)。
2. 診断確定済みのCrohn病患者。
3. 骨盤内臓器に対して放射線治療を受け、放線性腸炎による狭窄が疑われる患者。

4. 腹腔内の外科的手術歴があり、小腸検査を含む適切な検査にて本検査実施に問題がない事を確認できない患者。

Ⅲ 国産の小腸用カプセル内視鏡

2004年11月にオリンパスは、国産の小腸用カプセル内視鏡(Endo Capsule)を発表した。

このカプセル内視鏡は、Given Imaging Ltd.の小腸用カプセル内視鏡(PillCam SB)とまったく同じ大きさ(長さ26mm, 直径11mm)で、先

端に半球形の透明カバーがあり、照明用のLED（発光ダイオード）が6個、ボタン電池が2個内蔵されている点も同じである。カプセル内視鏡本体を飲み込んだあと、消化管の蠕動に従って進み、1秒間に2枚の静止画像を撮影し、撮影した画像データを被検者の腹部に貼った8個のアンテナを通じて体外の小型記録装置に保存するという基本的な仕組みもほぼ同様である。異なるところは、イメージセンサとしてPillCam SBが安価で低電力のComplementary Metal Oxide Semiconductor (CMOS)を用いているのに対して、Endo Capsuleは電子内視鏡と同じCharge Coupled Device (CCD)を採用している。また、PillCam SBで撮影した画像は検査終了後にはじめて明らかになるのに対して、Endo Capsuleではカプセルの位置を確認するためのReal Time Viewerを備えている。さらにEndo Capsuleには自動調光機能が備わっているため、PillCam SBの画像より明瞭で明るい画像が撮影できるという点が優れている。

日本では2004年秋から2006年4月にかけて、慶應義塾大学病院と昭和大学横浜市北部病院において臨床試験が行われ、2008年10月に保険適用となった。なおEndo Capsuleは、欧州では2005年10月にCE-markを取得し、2007年11月に米国のFDAに承認されている。

IV 食道用カプセル内視鏡

食道用のカプセル内視鏡(PillCam ESO)がGiven Imaging Ltd.により開発され、2004年から欧米で使用されている。これは小腸用カプセル内視鏡とまったく同じ形・大きさでありながら両方向に透明ドームを持ち、その2方向で1秒に7枚ずつ、最大で計14枚の静止画を撮影することができる。仰臥位のままカプセルを嚥下し、徐々に上体を起こしていくなどの方法で、検査は20分で終了する。PillCam ESOと通常内視鏡との多数症例を対象とした比較試験が報告されたが、その結果はあまり芳しいものではなかった。そこで、第二世代の食道用カプセル内視鏡(PillCam ESO2)が新たに開発され、2007年5月に米国のFDAに承認された。大きさは変わらないが、撮

影範囲がより広角になり、自動調光機能が備わって画質が格段に向上し、2方向で1秒に最大計18枚の静止画を撮影することができるものである。その適応は、従来と同じく食道静脈瘤およびBarrett食道であるが、逆流性食道炎やgastroesophageal reflux disease (GERD)に対するスクリーニングへの適応拡大も意図しているようである。

V 大腸用カプセル内視鏡

大腸用のカプセル内視鏡(PillCam COLON)もGiven Imaging Ltd.によって開発された。その大きさは31×11mmと食道用や小腸用のカプセル内視鏡より5mm長い。両方向の透明ドームは360°の画像撮影が可能で撮影範囲が格段に広がっている。両方向それぞれで1秒4枚の写真を撮影し、カプセル作動開始後、食道と胃を約5分間撮影したのち2時間休止モードになり、その後再び撮影を開始するように設計されている。前処置を行って透明な液の中をカプセルが進むため、大腸の壁の裏側でも非常に鮮明な画像が撮影される。大腸内視鏡検査との前向き比較試験が行われた結果、2006年10月に欧州で承認された。

VI Agile Patency Capsule

カプセル内視鏡のほぼ唯一の偶発症として、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)があげられる。その頻度は0.81~1.62%と報告されているが、小腸二重造影を含む他の検査ではカプセル内視鏡検査の前に滞留が起こるか否かを予知することはできない。そこで、腸管の狭窄の有無を調べるPatency CapsuleがGiven Imaging Ltd.によって開発され、2003年9月に欧州で認可された。大きさは小腸用カプセル内視鏡と同じで、10%のバリウムを含むラクトース製の外筒と、無線タグ(RFIDタグ)から成り、一方向に穴が空いている。消化管内に一定時間以上とどまると外筒が溶け出し、内部に含まれるバリウムが腸管内に拡がって造影剤として働く。カプセルが通過しないほどの狭窄部位があれば、そこでとどまったRFID

タグの位置が専用の検出装置で把握できる仕組みである。しかし初期モデルの Patency Capsule が消化管狭窄部位に嵌頓したという症例が報告されたため、両方向に穴の空いた改良型の Agile Patency Capsule が開発され、2006年5月に米国のFDAに承認された。

Ⅶ 第二世代のカプセル内視鏡

Given Imaging Ltd. が開発した小腸用カプセル内視鏡(M2A・PillCam SB)や食道用カプセル内視鏡(PillCam ESO)のレンズは単焦点であり、自動調光機能を備えていなかったため、ピントの合う範囲が狭く遠景が暗いという欠点があった。そこでレンズやイメージセンサに改良が加えられて撮影範囲が拡がるとともに、自動調光機能が備わった第二世代のカプセル内視鏡(PillCam ESO2, PillCam SB2)が開発され、2007年5月に米国の

FDAに承認された。これらは Endo Capsule と同等かそれ以上の高画質な画像を撮影することが可能であり、近い将来日本にも導入される可能性が高い。

Ⅷ 将来の展望

カプセル内視鏡は、筒型の硬性鏡あるいはチューブ型の軟性鏡など従来の内視鏡とまったく異なるコンセプトで開発された。患者の苦痛なしに、生理的な状態の消化管内腔を診断することができる非侵襲的な検査法である。胃用のカプセル内視鏡や可動式のカプセル内視鏡の開発もすでに始まっていて、治療用のカプセル内視鏡の構想や開発も進行中である。IT技術の急激な進歩に伴い、新しい機器や解析ソフトの開発や改良が急速に進み、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と思われる。

IV 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸

血行障害, 血管病変

原因不明消化管出血

Obscure gastrointestinal bleeding (OGIB)

Key words: 原因不明消化管出血(OGIB), カプセル内視鏡(capsule endoscopy), ダブルバルーン内視鏡(double balloon endoscopy: DBE), 中部消化管出血(mid GI bleeding), 小腸(small bowel)

中村 哲也¹
寺野 彰²

はじめに

obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) は, 2000年に発表された米国消化器病学会(American Gastroenterological Association: AGA) 声明¹⁾および医療技術評価報告²⁾で初めて定義され, 我が国でのカプセル内視鏡(capsule endoscopy) 治験とその後の自主研究に伴い '原因不明消化管出血'^{3,4)}と訳されて紹介され, 以後広く用いられるようになった。しかし, 2007年10月に我が国で初めて保険適用となったカプセル型内視鏡 'M2Aカプセル/PillCam SBカプセル' の材料価格算定の留意事項では, 類似するが内容の異なる記載となった⁵⁾。また2007年に改訂されたAGA声明⁶⁾および医療技術評価報告⁷⁾において, OGIBの定義に変更が加えられた。したがって, 現在の我が国では原因不明消化管出血(OGIB)の定義が複数あることになり, 臨床現場や学会などの討論の場で混乱が生じている。

本稿では, まず原因不明消化管出血とOGIBに関する定義の差を明らかにし, その疫学や病因・病態などについては2007年のAGA声明⁶⁾と医療技術評価報告⁷⁾を中心に紹介する。

1. 概念・定義

2000年のAGA声明¹⁾および医療技術評価報告²⁾で定義されたOGIBは, 以下のとおりである。

Obscure bleeding is defined as bleeding of unknown origin that persists or recurs (i.e., recurrent or persistent IDA, FOBT positivity, or visible bleeding) after a negative initial or primary endoscopy (colonoscopy and/or upper endoscopy) result. Obscure bleeding can thus have two clinical forms: (1) obscure-occult, as manifested by recurrent IDA and/or recurrent positive FOBT results, and (2) obscure-overt, with recurrent passage of visible blood.

(同, 日本語訳)原因不明出血は, 最初の内視鏡検査(大腸内視鏡および/または上部消化管内視鏡)で所見のない持続するかまたは再発を繰り返す出血源不明の出血(つまり, 再発性または持続性の鉄欠乏性貧血, 便潜血陽性, あるいは明らかな出血)と定義される。したがって, 原因不明出血には2つの臨床形態がある。

- ①原因不明潜在性: 再発性の鉄欠乏性貧血および/または再発性の便潜血陽性を示すもの,
- ②原因不明顕性: 再発性の明らかな下血。

2007年以前の英文論文におけるOGIBは, そのほとんどがこの定義に基づいている。

これを日本語訳した '原因不明消化管出血'^{3,4)} は, 我が国でカプセル内視鏡が保険適用となる前から自主研究などで検査を行ってきた施設の医師の間で '上部・下部消化管内視鏡でも原因が不明の消化管出血'⁴⁾と一般に理解されてきた。しかし, '原因不明潜在性' と '原因不明顕性' 出血を区別せずに論じられることが多かつ

¹⁾Tetsuya Nakamura: Department of Medical Informatics, Dokkyo Medical University School of Medicine 獨協医科大学 医療情報センター ²⁾Akira Terano: The President, Dokkyo Group of Academic Institutions and Dokkyo Medical University 獨協学園 理事長・獨協医科大学 学長

た。

2007年10月1日付けで保険適用となった、カプセル型内視鏡‘M2Aカプセル/PillCam SBカプセル’の材料価格算定の留意事項(保医発第0928003)⁵⁾の一部を以下に抜粋する。‘事前に上部消化管検査及び下部消化管検査を実施し、原因不明の消化管出血を伴う小腸疾患の診断を行うために使用した場合に算定できる。’これによれば、上部・下部消化管とも必ずしも内視鏡検査を行う必要がないことになる。カプセル内視鏡が保険適用になってから検査を始めた施設の医師は、この留意事項と上記の‘原因不明消化管出血’とを混同している可能性がある。

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡(double balloon endoscopy: DBE)の登場は、OGIBの診断と治療に劇的な変化をもたらした。それに伴って2007年に発表されたAGA声明⁶⁾および医療技術評価報告⁷⁾において、OGIBは以下のように定義された。

Obscure GI bleeding, defined as bleeding from the GI tract that persists or recurs without an obvious etiology after esophagogastroduodenoscopy(EGD), colonoscopy, and radiologic evaluation of the small bowel such as small bowel follow-through or enteroclysis, could be categorized into obscure overt and obscure occult bleeding based on the presence or absence of clinically evident bleeding.

(同、日本語訳)原因不明消化管出血は、食道・胃・十二指腸内視鏡(EGD)、大腸内視鏡、小腸追跡造影や経管小腸造影などの小腸X線検査を行っても明らかな原因がない、持続性または再発性の消化管からの出血と定義される。そして、それは臨床的に明らかな出血の有無によって原因不明顕性と原因不明潜在性の出血とに分類される。

これまでTreitz靱帯を境として、その上部からの出血を上部消化管出血(upper GI bleeding)、下部からの出血を下部消化管出血(lower GI bleeding)と2つに分類していたが、これを機に上部、中部(mid)、下部消化管出血の3つに再分類した。つまり、食道・胃・十二指腸内

視鏡(EGD)が届く範囲内であるVater乳頭より上部からの出血を上部消化管出血、カプセル内視鏡やDBEによって検査するのが適しているVater乳頭から回腸末端までの小腸からの出血を中部消化管出血(mid GI bleeding)、そして大腸内視鏡で検査できる大腸からの出血を下部消化管出血としている。

最近の英文論文におけるOGIBの定義および消化管出血の分類は、2007年のAGA声明および医療技術評価報告に基づいている。

2. 疫 学

消化管出血を示す患者の約5%において上部・下部消化器内視鏡で出血源が見つからず、そのうち約75%の患者で小腸に出血原因となる病変が発見される。また原因不明顕性出血の患者を検査すると、その30-60%で血管拡張症(angiectasia)が見つかる⁷⁾とされている⁷⁾。

3. 病因・病態

2007年に発表されたAGAの医療技術評価報告における、OGIBの病因を表1に示す⁷⁾。小腸の病変だけでなく、上部・下部消化管内視鏡で見落とされた食道、胃、大腸病変が含まれていることに注目する必要がある。原因不明消化管出血症例を中心とした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においても、確定診断がついた70症例中6例(8.6%)は小腸外病変であった⁴⁾。

4. 診断と鑑別診断

原因不明潜在性消化管出血で鉄欠乏貧血があれば、小腸の出血病変を確認するためにカプセル内視鏡やDBEなどの検査が必要である⁶⁾。欧米ではその原因の80%近くが血管拡張症とされるが、我が国では潰瘍・びらん性病変の方が多く⁴⁾今後の検討課題である。

若年の患者では小腸腫瘍が原因であることが多い⁸⁾ため(表1)、積極的にカプセル内視鏡などの検査を行う方がよい⁶⁾。

貧血、血便や下血など明らかな出血のある原因不明顕性消化管出血の患者に対しては、上

表1 原因不明消化管出血(OGIB)の病因

上・下部消化管出血の見落とし	中部消化管出血(mid GI bleeding)
<p><u>上部消化管病変</u> Cameron's erosion* 胃底部静脈瘤 消化性潰瘍 血管拡張症(angiectasia) Dieulafoy病変 gastric antral vascular ectasia(GAVE)</p> <p><u>下部消化管病変</u> 血管拡張症(angiectasia) 腫瘍</p>	<p>40歳未満 腫瘍** Meckel憩室 Dieulafoy病変 Crohn病 Celiac病(Celiac disease)</p> <p>40歳以上 血管拡張症(angiectasia) NSAID enteropathy Celiac病(Celiac disease)</p> <p>まれな病因 血性胆汁症(hemobilia) 血液分泌性膵炎(hemosuccus pancreaticus) 大動脈腸瘻(aortoenteric fistula)</p>

*巨大な食道裂孔ヘルニア内のびらん病変。(文献⁹⁾より引用)

**リンパ腫, カルチノイド, 腺癌, 遺伝性ポリポーシス症候群のポリープなど。(文献⁹⁾より引用)

部・下部消化管検査での見落としの可能性もあるため, 内視鏡検査の再検が勧められている。それでも出血原因が不明であれば, カプセル内視鏡を第三の検査として行うべきである⁶⁾。

5. 治療と予後

Yamamotoらが開発したDBEは, 内視鏡先端のバルーンとオーバーチューブ先端の2つのバルーンで腸管を交互に把持し, 小腸を短縮・安定しながら挿入していく検査法で, 生検や内視鏡治療も可能である⁸⁾。2007年からオーバーチューブのみにバルーンが装着されたシングルバルーン内視鏡も市販され⁹⁾, これらはバルーン内視鏡と総称されて, 特に小腸病変に対する内視鏡治療に欠かせないものになってきている。

原因不明消化管出血(OGIB)の患者にまずカプセル内視鏡を行い, 小腸病変が見つかった場合にバルーン内視鏡による内視鏡治療や腹腔鏡下手術などを行うというのが, 我が国と海外においてほぼ共通した考え方である。DBEが普

及している我が国では, 原因不明消化管出血のうち持続出血を伴ったり緊急性を要する場合には, 出血部位の確定と治療とを兼ねてDBEをまず行うという考え方もある¹⁰⁾。

カプセル内視鏡とバルーン内視鏡の登場により, 原因不明消化管出血(OGIB)患者の予後は飛躍的に改善されたが, 費用対効果や長期予後については今後の更なる検討が必要と思われる。

おわりに

我が国で使用されている原因不明消化管出血(OGIB)という用語の定義が複数あり, それらの内容が類似しながらも異なっていることを明らかにした。またOGIBの疫学や病因・病態などを, 2007年のAGA声明⁹⁾と医療技術評価報告⁷⁾を中心に紹介した。

我が国と海外の医療事情が異なること, また複数存在する原因不明消化管出血(OGIB)の定義をよく理解したうえで, この用語を適切に使い分けることが必要である。

■ 文 献

- 1) American Gastroenterological Association: American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 118: 197-200, 2000.
- 2) Zuckerman GR, et al: AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 118: 201-221, 2000.
- 3) 中村哲也ほか: カプセル内視鏡の現況と展望. *日消誌* 101: 970-975, 2004.
- 4) 中村哲也ほか: 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を中心に—. *Gastroenterol Endosc* 49: 324-334, 2007.
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/hoken/iryokiki/index.html>
- 6) Raju GS, et al: AGA Institute: American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 133: 1694-1696, 2007.
- 7) Raju GS, et al: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 133: 1697-1717, 2007.
- 8) Yamamoto H, et al: Total enteroscopy with nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 53: 216-220, 2001.
- 9) 今枝博之ほか: ダブルバルーン内視鏡とシングルバルーン内視鏡の比較. *消化器内視鏡* 20: 1518-1523, 2008.
- 10) 荒川大吾ほか: 小腸疾患診断・治療の今後のアルゴリズム (1)出血性病変を中心に b.小腸出血の診断と治療. *早期大腸癌* 11: 211-215, 2007.

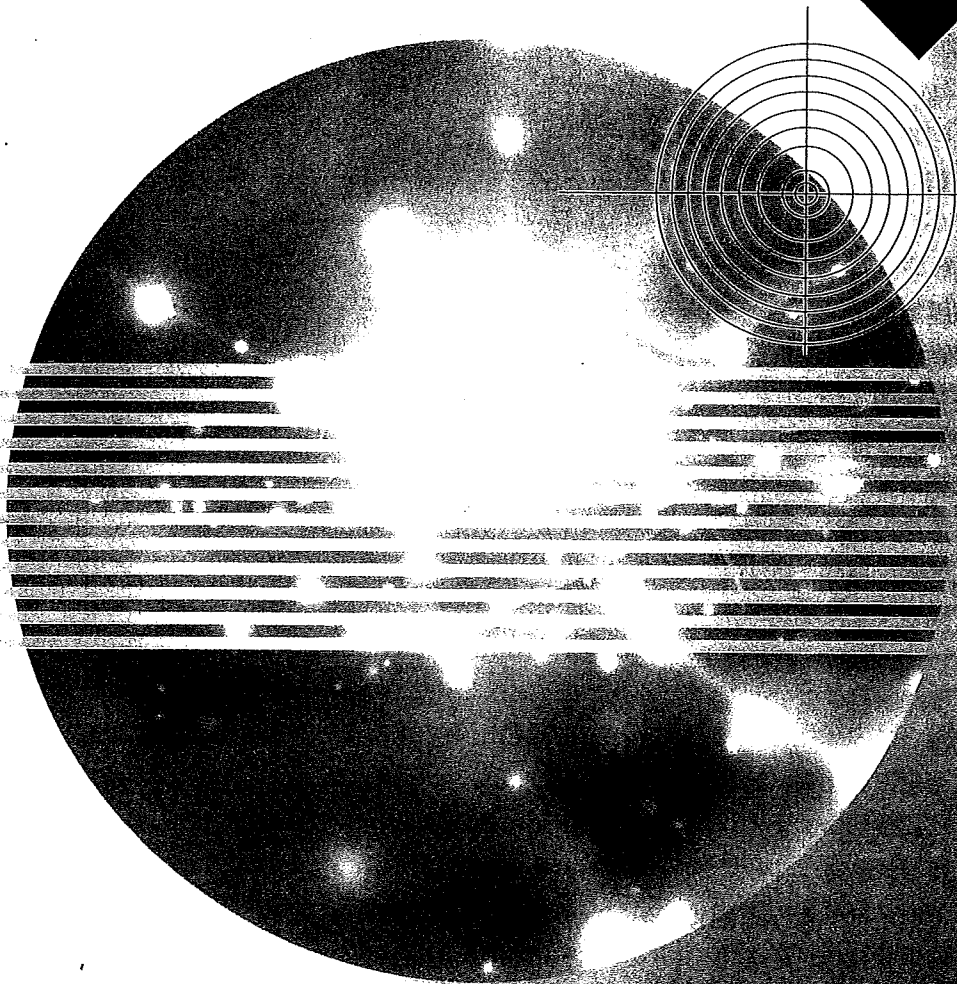
新臨床腫瘍学

がん薬物療法専門医のために

日本臨床腫瘍学会

【編集】

改訂
第2版



南江堂

目次

④臨床試験	141
1) 第Ⅰ相試験, 第Ⅱ相試験	柴田大朗 … 141
2) 第Ⅲ相試験	福田治彦 … 146
3) 有効性と安全性の評価	中村健一 … 152
4) 研究の科学性確保と組織論	福田治彦 … 158
⑤がん検診・がん研究の社会的側面	163
1) わが国のがん対策の動向	若尾文彦 … 163
2) がん医療と臨床試験における倫理的原則	栗原千絵子 … 168
3) 臨床試験・臨床研究をめぐる知的財産権	田上麻衣子 … 173
4) 臨床試験・臨床研究をめぐる個人情報保護	辻 純一郎 … 178
5) わが国の医薬品開発をめぐる規制	草間真紀子 … 182
6) わが国の保険診療体系とがんの医療経済学概説	小野俊介 … 188
⑥画像診断 (CT, MRI, PET・RI, 超音波診断)	村上康二 … 193
⑦内視鏡診断	203
1) 消化器	武藤 学 … 203
2) 呼吸器	宮澤輝臣 … 209
⑧病理診断・TNM分類	下山芳江 … 214
⑨腫瘍マーカー	山下継史 … 223
⑩腫瘍外科学総論	山村義孝 … 229
⑪放射線腫瘍学	早川和重 … 236
⑫Interventional radiology	荒井保明 … 246
⑬薬物療法総論	藤原 豊 … 250
⑭造血幹細胞移植	豊嶋崇徳 … 258
⑮抗がん薬の薬理学	266
1) 薬物の開発 (発見, スクリーニング, 前臨床試験まで)	塩津行正 … 266
2) 薬物動態学・薬力学	南 博信 … 271
3) 薬理ゲノミクス	小澤正吾 … 278
4) Drug delivery system (DDS)	濱口哲弥 … 281
5) 薬剤耐性とその克服	杉本芳一 … 285
⑯抗がん薬	289
1) アルキル化薬, 抗生物質	山内高弘 … 289
2) 白金製剤	安藤雄一 … 295
3) 代謝拮抗薬	市川 度 … 301
4) トポイソメラーゼ阻害薬	堀田勝幸 … 310
5) 微小管作用抗がん薬	山本 昇 … 316
6) インターフェロン, インターロイキン-2	高橋俊二 … 323
7) ホルモン療法	佐治重衡 … 325
8) その他の抗がん薬	飯田真介 … 333
⑰分子標的治療薬	338
1) シグナル伝達系阻害薬 (小分子薬)	338
① HER 阻害薬	岡本 勇 … 338

7

内視鏡診断

1 消化器

1. 消化器における内視鏡診断

消化器の中でも消化管は、内視鏡により直接観察が可能で生検も容易に行えるため、消化管に発生する疾患の診断には内視鏡は必要不可欠である。最近では、これまで観察が困難であった上部消化管の入口である咽頭部のがんが早期発見できるようになり、内視鏡が到達できなかった小腸にも内視鏡が挿入できる時代になった。いまでは、咽頭から肛門に至る全消化管の観察が可能となったといえる。また、実質臓器でも胆管と膵管は直接造影だけでなく内視鏡そのものを挿入することが可能であり、消化器全域の管腔が観察できる。

臨床開発における RECIST による病変の評価では、内視鏡観察は参考所見にしかならず、生検による完全奏効や再発の確認にのみ有効とされているが、日常臨床においては、良・悪性診断、壁深達度診断、病変の進展診断など消化器腫瘍の治療方針の決定、さらには薬物療法や放射線療法の治療効果の判定にきわめて重要である。

2. 内視鏡機器

a) 電子内視鏡システム

現在使用されている内視鏡システムは電子内視鏡と呼ばれ、観察光を供給する「光源」と人体に挿入して観察する「内視鏡本体」の2つの機器構成になっている。内視鏡画像を得るためには、光源内のキセノンランプから放たれた白色光が内視

鏡本体を通して臓器表面で反射し、内視鏡先端に付いた CCD(charged coupled device) またはカラーチップにより色の3原色である red, green, blue(RGB)の画像情報に分けられ、ビデオプロセッサーを介してモニターにある RGB 端子に入力され映像化される。最新の機器では、得られる画像は高画質・高解像度のハイビジョン映像としてモニター上に映し出される。また、消化器用の内視鏡は、軟性内視鏡と呼ばれフレキシビリティが高く、深部消化管まで到達することができる。内視鏡本体には鉗子口が付いており、診断用の色素を散布するためのカテーテルや生検をするための鉗子、処置用器具を挿入することができる。

b) 超音波内視鏡 (EUS : endoscopic ultrasound) システム

上述の電子内視鏡システムの光源に加え、超音波画像を処理する本体と超音波内視鏡本体の3つの機器構成になっている。超音波内視鏡には、内視鏡本体の先端に超音波発生端子が付いている超音波内視鏡専用機と通常の内視鏡の鉗子口から挿入するプローブ型の2種類がある。いずれも消化管の断層像を映し出し、消化管の壁内の情報または壁外の情報を得ることができる。超音波内視鏡には横断面を観察するラジアル型と長軸方向をスキャンできるリニア型の2種類がある。前者は腫瘍の壁深達度や周囲臓器への浸潤、さらにリンパ節腫大の診断に用いられ、後者は超音波内視鏡下穿刺吸引生検法 (EUS-FNA : EUS-fine needle aspiration) に用いられる。超音波の周波数は専用機は 7.5MHz が一般的で、プローブ型には

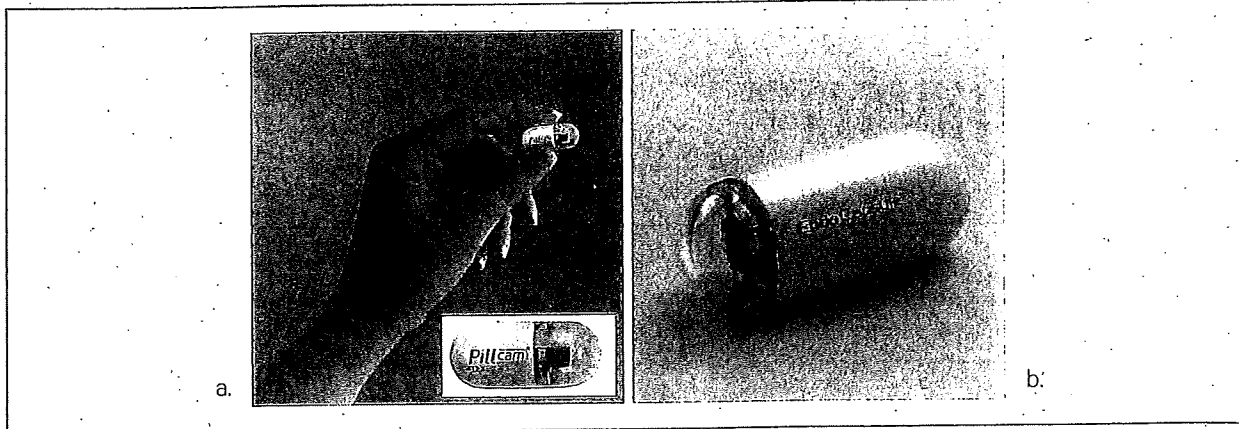


図1 カプセル内視鏡

- a : ギブソン社の小腸用カプセル内視鏡.
- b : オリンパス社の小腸用カプセル内視鏡.

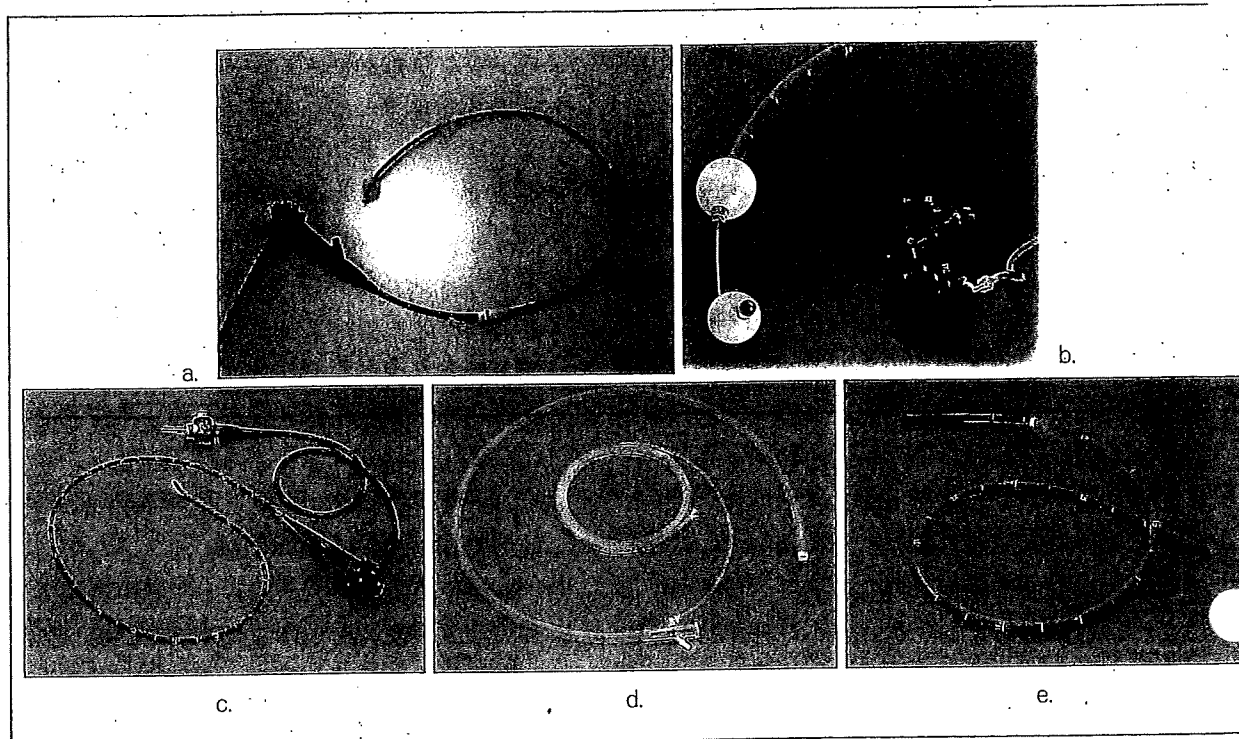


図2 バルーン小腸内視鏡

- a, b : ダブルバルーン小腸内視鏡 (フジノン社)
 - a. 内視鏡本体にオーバーチューブを装着した全体像. b. ダブルバルーン内視鏡の先端部.
- c, d : シングルバルーン小腸内視鏡 (オリンパス社)
 - c. 内視鏡本体. d. オーバーチューブ. e. 内視鏡本体にオーバーチューブを装着して挿入する.

12MHz, 20MHz, 30MHzの3種類があり, 周波数が大きくなるにつれ臓器表面(粘膜や粘膜下層)の観察に適するようになる. 一方, 周波数が少なくなると減衰が少なくなり深部情報を得ることが可能になるので, それぞれを目的に合わせて使

い分けることになる.

c) 小腸の内視鏡

小腸は十二指腸を含めて6mを超える長さで, 空腸や回腸は後腹膜に固定され

おらずに自由に動いてしまうため、これまで小腸を隅なく内視鏡観察することは物理的にきわめて難しいとされてきた。しかし、近年カプセル型の内視鏡が開発され、それを経口的に服用することで経時的に位置情報とともに内視鏡画像が記録媒体に録画され、専用の解析ソフトで観察することができるようになった(図1)。さらに、バルーンを用いて内視鏡を深部小腸内に進める小腸内視鏡も開発され、小腸も観察だけではなく生検や治療ができる時代になった(図2)。

d) 胆膵系の内視鏡

胆管や膵管を観察するためには、十二指腸の下行脚まで挿入し、 Vater 乳頭を正面視できる後方斜視型の CCD が装着されている十二指腸内視鏡が必要である。胆管や膵管の性状や腫瘍の有無を確認するためには、経乳頭的に造影カテーテルを挿入し直接造影を行う endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) が広く行われている。胆管や膵管の内腔を直接観察するためには、さらに細径の専用内視鏡を挿入して観察することも可能である。また、先述の超音波内視鏡を用いて、胆管や膵管のみならず、胆嚢や膵臓実質も観察可能である。また、胆管や膵管内に細径の超音波プローブを挿入して観察する intraductal ultrasonography (IDUS) もがんの進展範囲の診断には有用である。

e) バーチャル内視鏡

ヘリカル CT と MD-CT (multi detector CT) の情報を高速演算処理することにより、人体の 3 次元データを 3D 画像化し、あたかも内視鏡で観察したかのような映像をつくることができる。消化器の領域では、挿入が困難な大腸の領域で精力的に研究が進められている。とくに検査を行う内視鏡医が不足している欧米では、有効なスクリーニング法として期待されている。

f) 腹腔内視鏡

経口的または経肛門的に挿入する内視鏡はフレキシビリティの高い軟性内視鏡であるのに対し、腹壁から腹腔内に挿入する内視鏡はフレキシビリティ

のない硬性内視鏡が用いられる。主に腹腔鏡は低侵襲な外科治療に用いられるが、胃がんの腹膜播腫の診断などの病期診断にも有用である。

g) 拡大内視鏡

内視鏡先端の CCD に拡大機能が付いているもので、80～100 倍まで拡大観察することができる。この機能により、生体内でも粘膜表面の微細粘膜構造 (pit pattern) が観察できるようになった。

3. 内視鏡診断

消化管における良・悪性腫瘍の診断には、周囲の背景粘膜を含めた表面性状の観察が重要である。内視鏡の観察には、従来のキセノンランプによる白色光観察に加え、色素による観察法、機械的に視認性をよくする観察法があり、それぞれの特性と目的を理解する必要がある。

a) 白色光観察

白色光観察は可視光による通常観察であり、発赤や退色などの粘膜の色調変化、隆起や陥凹などの形態的变化を観察し、質的診断や深達度診断を行う。進行がんの診断は比較的容易であるが、白色光による早期がんの内視鏡診断は熟練が必要であることが課題である。

b) image enhanced endoscopy (IEE)

消化管の早期がんでは粘膜のわずかな色調変化や性状変化を捉えることが重要であるが、白色光観察のみで診断するのは難しい。そこで、より視認性を高めるために用いられるのが色素を用いた内視鏡である。最近では、従来の色素法に加え機械的に視認性を向上させる方法が臨床応用されたため、米国消化器病学会によって、IEE という用語が提唱され、色素による IEE (dye-based IEE) と機械的な IEE (equipment-based IEE) に分類された。

(1) dye-based IEE

色素法にはコントラスト法と染色法の 2 つの方法がある。がんの診断には、インジゴカルミン法

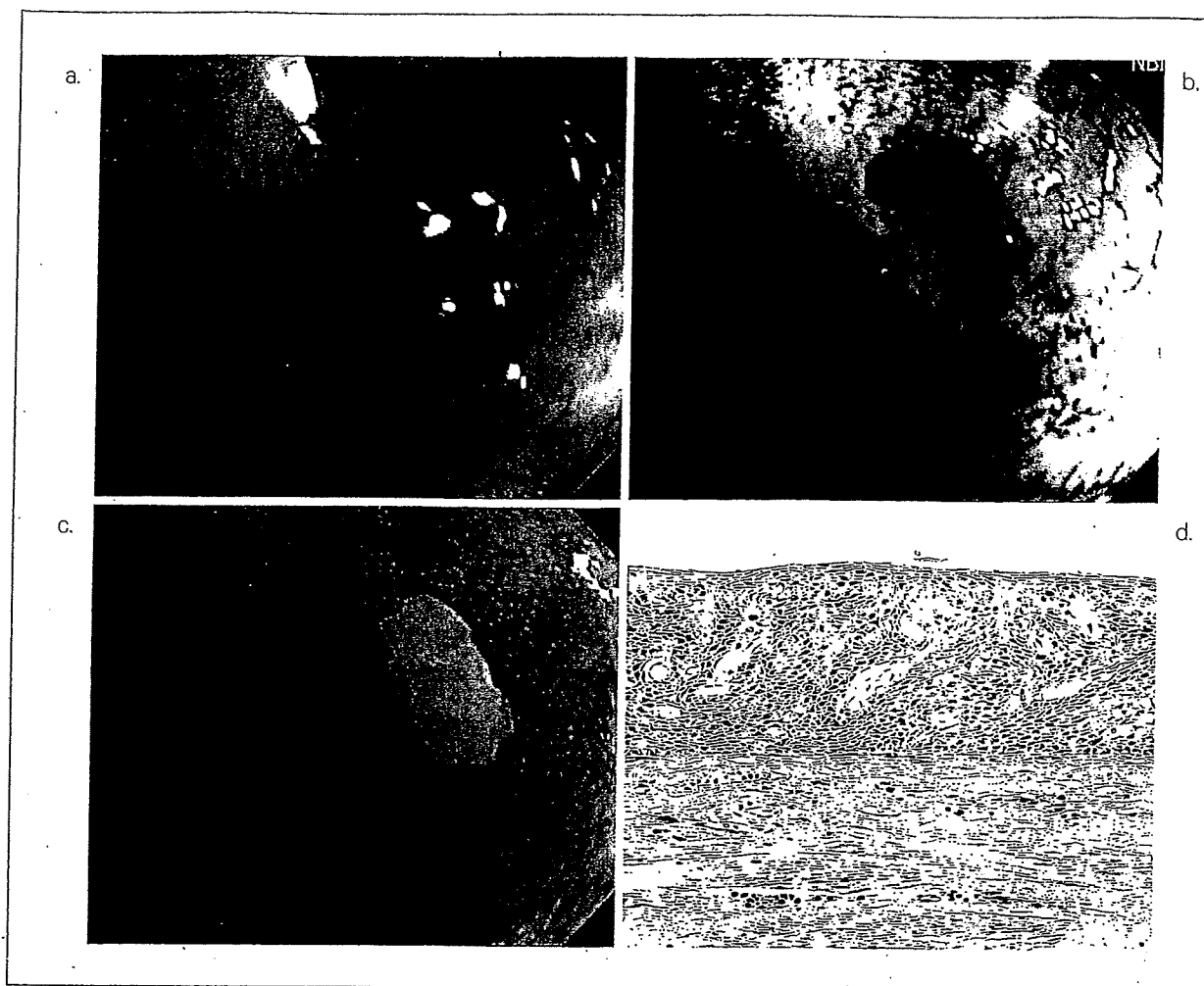


図3 NBIシステム

- a : 従来の白色光観察では、がん部は淡い発赤域として認識できる。
- b : NBI 観察では、がん部は境界の明瞭な茶褐色調の領域として視認できる。
- c : ヨード染色では、正常粘膜は茶褐色に染色されるが、がん部では染色されずにピンク色に視認できる。
- d : 内視鏡的に切除された病変は上皮内がんと診断された。

(コントラスト法)とヨード色素法(染色法)が広く用いられている。

①インジゴカルミン法

インジゴカルミン液は胃・十二指腸・大腸で用いられる青色の色素液で、発赤域や退色域をより明瞭に描出し、窪みに溜まるため凹凸をより際立たせることができる。

②ヨード色素法

1.5~2%のルゴール液を直接食道に散布すると、非腫瘍性の扁平上皮は茶褐色に濃染されるが、がん部ではグリコーゲン含有量が減少するためピンク色の不染域となり、食道における早期がん発見にはきわめて有効である。頭頸部がんや食道がんの症例では多発性のヨード不染域がみられる場合

があるが、アルデヒド脱水素酵素2型欠損の飲酒者に高頻度にみられ、食道内や頭頸部の多重がんのバイオマーカーとして知られている。一方、ルゴール液は刺激性が強く、胸焼け・胸痛や時にアレルギー性のショックを引き起こすことがあるので注意が必要である。

(2) equipment-based IEE

病変の視認性を光学技術で向上させるために開発された機器で、光源に様々な工夫がなされている。

① narrow band imaging (NBI)

これまで可視光全域をカバーしていた内視鏡フィルターを、ヘモグロビンの吸収波長である415nmと540nmを中心とした狭帯域フィルター

に置き換えることで、腫瘍の病変の視認性が飛躍的に向上した。とくに拡大内視鏡との組み合わせにより、臓器表面の微細血管構造と微細粘膜構造が、白色光に比較してより明瞭に視認できるようになった(図3)。現在、咽頭・食道・胃・十二指腸・大腸のすべての消化管において早期がんの診断に有用であると報告されている。

② FICE

FICEは、可視光全域をカバーする白色光画像から任意の波長における画像をコンピュータの演算処理によって推定して画像化を行う分光推定技術を応用したもので、病変の分光特性をきわだたせる技術である。

c) 超音波内視鏡診断

超音波内視鏡では、消化管は層構造として描出される。腫瘍エコーは多くは不均一な低エコー域として描出され、その存在部位によって深達度や大きさが推定される。また、周囲のリンパ節の腫大も描出できるためリンパ節転移の診断にも有用である。gastrointestinal stromal tumor(GIST)は消化管の間葉系腫瘍では最も頻度が高く、胃が70~80%で好発部位である。内視鏡的には他の粘膜下腫瘍との鑑別が難しく、超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNA)によって診断できることもある。悪性リンパ腫の中でも *Helicobacter pylori* 感染に関連する MALT リンパ腫は、粘膜層に相当する部位の肥厚として描出できる。

4. 各消化器がんの内視鏡診断

a) 食道がん

わが国の食道がんの組織型は92%が扁平上皮がん、欧米に多い腺がんの頻度は少ない。扁平上皮がんの危険因子は飲酒と喫煙といわれているが、とくに日本人を含む黄色人種ではアルデヒド脱水素酵素2型欠損者が常習飲酒をすると食道がんになるとされるため、この高危険群に対するヨード色素法やNBIを用いたスクリーニング検査が重要である。また、食道がんには表層進展や食道内多発、そして他臓器重複がんが高頻度に見られるた

め、治療方針決定には注意が必要である。さらに化学放射線療法後の局所の遺残再発は30%前後に及ぶため、救済治療をするためにも内視鏡による早期発見が重要とされる。扁平上皮がん以外では、腺がん、内分泌細胞系腫瘍、悪性黒色腫などもみられ、組織型によって治療方針が異なるので、生検による確認は必要である。腺がんは背景にバレット食道を伴うことが多い。

b) 胃がん

胃がんは日本人では最も罹患頻度の高いがん腫である。内視鏡検査の普及によって早期発見される数も増加しているが、手術不能の胃がんの予後は悪い。スキルス胃がんの初期像は見落とされることがあるので、慎重な内視鏡診断が重要である。原発不明の腹水・リンパ節転移・骨転移や肺のがん性リンパ管症では、胃がんが原因の場合がある。胃がんの多くは腺がんであるが、悪性リンパ腫、内分泌細胞がん、未分化がん、カルチノイドなども鑑別診断が必要である。

c) 小腸

小腸内視鏡の普及によって、原因不明の消化管出血や腸閉塞の症例、さらには原発不明がん症例において、小腸内視鏡で原発巣が発見される場合がある。カプセル内視鏡は、腸閉塞の原因になるため、原因不明の消化管出血の精査以外は禁忌とされている。

d) 大腸がん

下血や便潜血陽性者では、大腸がんの疑いがあるので内視鏡検査を行う必要がある。大腸ポリープの中で、6mm未満の小さな過形成ポリープは内視鏡検査施行者の86%に認められ、日々の日常診療において最も遭遇する病変であるが、腫瘍との鑑別診断は容易である。色素内視鏡では腫瘍、非腫瘍の鑑別診断正診率は89%である。一方、色素内視鏡のみでは診断に難渋する症例もあり、NBI拡大内視鏡診断がより有用とされている。

e) 膵臓がん・胆管がん・胆嚢がん

薬物療法が適応になるような進行がんの場合は

II章 Principles of Oncology

内視鏡検査が適応になることは少ないが、組織診断のためのEUS-FNAや減黄のためのドレナージなどの処置には内視鏡検査は必要である。

※参考文献

- 1) Eizenhauer EA, Therasse P, Bagaerts J et al : New response evaluation criteria in solid tumors : revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 : 228-247, 2009
- 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* 123 : 999-1005, 2002
- 3) Yamamoto H, Kita H, Sunda K et al : Clinical outcome of double balloon endoscopy for diagnosis and treatment of small-intestinal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 : 1010-1016, 2004
- 4) Tani K, Sano Y, Shai F et al : American Gastroenterological Association (AGA) Institute technology assessment on image-enhanced endoscopy. *Gastroenterology* 134 : 327-340, 2008
- 5) Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y et al : Narrow band imaging of the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 44 : 13-25, 2009