

TOPICS

Narrow Band Imaging (NBI) :
大腸内視鏡診断における利点と限界

斎藤 豊* Fabian Emura*, **
池松 弘朗*³

*国立がんセンター中央病院内視鏡部

** EmuraCenter LatinoAmerica, Universidad de La Sabana Medical School and
Emura Foundation for the Promotion of Cancer Research

*³ 国立がんセンター東病院消化器内視鏡部

Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy : Advantages and limitations

Emura F, Saito Y, Ikematsu H

(World J Gastroenterol 2008 ; 14 : 4867-4872 掲載)

Narrow Band Imaging (NBI) : 大腸内視鏡診断における利点と限界

斎藤 豊* Fabian Emura*,**
Yutaka Saito

池松 弘朗*³
Hiroaki Ikematsu

Key words : Narrow Band Imaging (NBI), 大腸内視鏡, sequential system, non-sequential system, 大腸ポリープ, 色素内視鏡

■ 論文の背景

NBI (Narrow Band Imaging) は、内視鏡観察光の分光特性を狭帯域へ変更することで病変の表面微細構造および毛細血管観察の向上が可能となり^{1), 2)}, 内視鏡診断における有用性の研究が進んでいる^{2), 3)}。最初に Machida, Sano らによって、大腸腫瘍・非腫瘍の鑑別に対する有用性が報告され³⁾, 腫瘍性病変を発見する“存在診断”に関して、いくつかの論文が報告されているが、見解は一定していない⁴⁾⁻¹⁰⁾。咽頭・食道や胃癌に対する有用性も注目されているが、本稿では大腸に焦点を絞って解説する。

■ 論文の概要

1. NBI システムの原理

NBI は、特殊なフィルターを使用して、粘膜組織や血中のヘモグロビンの光学特性に最適化した狭帯域光を利用することで、画像のコントラストを向上させ、粘膜表層の毛細血管、粘膜微細模様の強調所見を得ることができる。この狭帯域光は 415 nm と 540 nm の光から構成され、ヘモグロビンに強く吸収される波長であるため、血管像の描写に最適である²⁾。

2. イメージングプロセス

NBI のイメージングプロセス/光路上に狭帯域

* 国立がんセンター中央病院内視鏡部 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

** EmuraCenter LatinoAmerica, Universidad de La Sabana Medical School and Emura Foundation for the Promotion of Cancer Research

*³ 国立がんセンター東病院消化器内視鏡部

* Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

*³ National Cancer Center Hospital East

の光を通す光学フィルターを挿入し、その反射光を処理回路により画像化する。本邦を含む東アジア・英国で発売されている LUCERA と欧米を中心に発売されている EXERA II がある。順次式の LUCERA は、同時式の EXERA II と比べて解像度が比較的高く、色再現に優れており、遠景の画像が暗くノイズが入りやすい NBI では、EXERA II に不利に働く可能性がある。

3. NBI を用いた prospective pilot study について

ポリープの発見に関する NBI の有用性についての報告を紹介する¹⁰⁾。大腸内視鏡通常観察にて、5 mm 以上の腫瘍性病変を指摘され、かつ内視鏡治療を希望した患者 48 人を対象とし、後日、NBI 観察のみにて全大腸を観察するという back-to-back 法に準じた試験方法で、それぞれの存在診断能を比較した。内視鏡システムはオリンパス社製 EVIS LUCERA, CF-H260AZI を使用した。その結果、平均観察時間は両群間で差を認めなかったが、NBI 観察による腫瘍発見総数の向上が認められた ($p=0.02$)。とくに 5 mm 未満の表面型病変、右半結腸の病変において NBI の有用性が示された。

4. NBI における腫瘍・非腫瘍の鑑別診断

NBI 拡大観察は色素拡大内視鏡と同等の腫瘍・非腫瘍の鑑別能を有することが報告され³⁾、その後、非拡大観察における NBI の有用性に関しての報告¹¹⁾もされている。大腸ポリープの質的診断の指標としての capillary pattern 分類の有用性は、ほぼ確立しているが³⁾、今後 NBI を世界で普及していくには、拡大観察の必要性も含め、この分類に基づいた欧米からの前向き研究の成果が待たれる。

5. NBI を用いた大腸早期癌深達度診断

NBI の深達度診断に関する有用性に関しては、堀松・池松らが capillary pattern 分類の CP IIIA/

IIIB が M~SM1/SM2 以深の診断において有用であると報告し¹²⁾、当院でも、遡及的検討から、“血管密度が疎”かつ“不整な微小血管”の所見が、SM2 以深癌を予測する有意な因子として抽出され¹³⁾、この所見は CP IIIB に相当する。

一方、広島大学からは、capillary pattern に加えてピットパターンを加味した分類が提唱されている¹⁴⁾。ピットパターンを加味していることから純粋な capillary pattern 分類ではないものの、臨床分類としての有用性が期待できる。しかしながら、さまざまな分類が乱立することは、混乱を招くおそれもあり、NBI の分類の名称の統一化が急務である。

6. 潰瘍性大腸炎患者におけるスクリーニングの可能性

潰瘍性大腸炎患者においては colitic cancer のスクリーニングが課題となっている。色素内視鏡や拡大内視鏡診断を駆使しても診断が難しい場合があり、10 cm ごとのランダム生検などが行われている。NBI が有用であるとする論文がいくつか報告されてはいる¹⁵⁾が、光源の明るさの問題もあり、また炎症を背景とするため微小血管診断も難しく、今後のさらなる検討が必要である。

7. NBI は、誰にでも有用か？

この review は当院で内視鏡診断学を 3 年間学び、現在南米で内視鏡診断・治療の普及に努めている医師の視点を踏まえて書かれたものである。彼の結論では、今まで色素内視鏡や拡大内視鏡診断に慣れ親しんでいない海外の医師が、急に NBI を使用しても、その有効性は限定的であろうとしている。

■ おわりに

大腸腫瘍の存在診断に関しては、NBI が有用であったという結果^{4)~6), 10)}と、差がなかったと結論づける結果^{7)~9)}とがみられ、その見解は一定では

ない。NBIが有用だとしたのは、LUCERA システムを使用した報告例であり^{4), 6), 10)}, negative の報告例は、すべて EXERA II 使用によるものである。その他、使用スコープの視野角、構造強調機能などの光源の設定が一定でないこと、欧米では表面平坦型・陥凹型腫瘍の認識が比較的乏しいことなどが、結果の違いの原因と考えられる。以上から、NBIの有用性を結論づけるためには、使用スコープ、光源の設定を含めた最適な状況下で比較試験を行うことが必要である¹⁶⁾。

文献

- 1) Folkman J, Watson K, Ingber D, et al : Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989 ; 339 : 58-61
- 2) Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al : Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004 ; 9 : 568-577
- 3) Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al : Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions : a pilot study. *Endoscopy* 2004 ; 36 : 1094-1098
- 4) East JE, Suzuki N, Stavriniadis M, et al : Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2008 ; 57 : 65-70
- 5) Rastogi A, Bansal A, Wani S, et al : Narrow-band imaging colonoscopy—a pilot feasibility study for the detection of polyps and correlation of surface patterns with polyp histologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 67 : 280-286
- 6) Inoue T, Murano M, Murano N, et al : Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps : a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 45-50
- 7) Rex DK, Helbig CC : High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 42-47
- 8) Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, et al : A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection : does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut* 2008 ; 57 : 59-64
- 9) Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R : A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008 ; 57 : 1406-1412
- 10) Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al : Detectability of colorectal neoplastic lesions using a narrow-band imaging system : a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 23 : 1810-1815
- 11) Su MY, Hsu CM, Ho YP, et al : Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 2711-2716
- 12) Horimatsu T, Ikematsu H, Sano Y, et al : A micro-vascular architecture with NBI colonoscopy is useful to predict invasiveness and allow patients to select for endoscopic resection or surgical resection. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : AB270
- 13) Fukuzawa M, Saito Y, Matsuda T, et al : The efficiency of narrow band imaging with magnification for the estimation of invasion depth diagnosis in early colorectal cancer—A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : AB342
- 14) Hirata M, Tanaka S, Oka S, et al : Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 988-995
- 15) Hurlstone DP, Sanders DS, McAlindon ME, et al : High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis : a valid tool for in vivo optical biopsy and assessment of disease extent. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 1213-1217
- 16) Uraoka T, Sano Y, Saito Y, et al : Narrow-band imaging for improving colorectal adenoma detection : Appropriate system function settings are required. *Gut* 2009 ; 58 : 604-605

Key words : Narrow-band imaging (NBI), colonoscopy, sequential system, non-sequential system, polyps, chromoendoscopy

主題

大腸 SM 癌内視鏡治療の中期予後

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」

プロジェクト研究班アンケート調査から

岡 志郎	田中 信治	金尾 浩幸	五十嵐正広	小林 清典	佐野 寧
齊藤 裕輔	山本 博徳	齊藤 豊	飯石 浩康	城 卓志	青山 伸郎
津田 純郎	工藤 進英	浦上 尚之	渡辺 聡明	松本 主之	寺井 毅
味岡 洋一	加藤 洋	藤盛 孝博	岩下 明德	石黒 信吾	下田 忠和
長廻 紘	杉原 健一	武藤徹一郎			

胃 と 腸

第 44 卷 第 8 号 別刷

2009 年 7 月 25 日 発行

Stomach and Intestine (Tokyo) Vol. 44 No. 8 2009. IGAKU-SHOIN, Tokyo, Japan

主 題

大腸 SM 癌内視鏡治療の中期予後

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」
プロジェクト研究班アンケート調査から

岡 志郎¹⁾ 田中 信治 金尾 浩幸²⁾ 五十嵐正広³⁾ 小林 清典⁴⁾ 佐野 寧⁵⁾
 斉藤 裕輔⁶⁾ 山本 博徳⁷⁾ 斉藤 豊⁸⁾ 飯石 浩康⁹⁾ 城 卓志¹⁰⁾ 青山 伸郎¹¹⁾
 津田 純郎¹²⁾ 工藤 進英¹³⁾ 浦上 尚之¹⁴⁾ 渡辺 聡明¹⁵⁾ 松本 主之¹⁶⁾ 寺井 毅¹⁷⁾
 味岡 洋一¹⁸⁾ 加藤 洋¹⁹⁾ 藤盛 孝博²⁰⁾ 岩下 明德²¹⁾ 石黒 信吾²²⁾ 下田 忠和²³⁾
 長廻 紘²⁴⁾ 杉原 健一²⁵⁾ 武藤徹一郎²⁶⁾

要旨 大腸癌研究会プロジェクト研究「内視鏡治療後の至適サーベイランス」参加 28 施設において、種々の理由により内視鏡摘除後に外科的追加切除を行わず経過観察した大腸 SM 癌症例についてレトロスペクティブにアンケート調査を行った。15 施設から回答をいただき、総症例数 792 例中、再発・転移症例を 18 例 (2.3%) に認めた。粘膜内再発を 4 例に認めたが、そのうち 2 例に転移再発を認めた。SM 以深浸潤癌、あるいは転移として再発した 16 例のうち、SM 以深浸潤癌としての局所再発を 11 例、転移再発を 13 例に認めた (重複あり)。このうち SM 浸潤実測値が明らかな 15 例を検討すると SM 浸潤実測値 1,000 μm 未満の症例は 3 例で、これら以外はすべて 1,000 μm 以深癌であった。転移再発臓器 (重複あり) は、肺 5 例、肝臓 4 例、リンパ節 4 例、骨 2 例、副腎 1 例、脳 1 例で、原病死を 6 例に認めた。内視鏡摘除から再発までの平均期間は 22.0 ± 21.1 か月で、16 例 (88.9%) が内視鏡摘除後 3 年以内に再発していた。今回の解析結果から内視鏡摘除後の大腸 SM 癌根治判定基準である“SM 浸潤実測値 1,000 μm 未満、組織型が高分化・中分化腺癌、脈管侵襲陰性”の条件を満たせば、内視鏡摘除のみで経過観察可能と考えられた。

Key words : 大腸 SM 癌 内視鏡摘除 中期予後

はじめに

内視鏡摘除後の大腸 SM 癌根治判定基準に関しては、2005 年 7 月発刊の「大腸癌治療ガイドライ

ン」¹⁾にて“病変が完全摘除され、SM 浸潤実測値 1,000 μm 未満、組織型が高分化・中分化腺癌、脈管侵襲陰性であれば転移の可能性が極めて低く経過観察してもよい”とされ一定のコンセンサス

- 1) 広島大学内視鏡診療科
(☎ 734-8551 広島市南区霞 1 丁目 2-3)
- 2) 同 消化器・代謝内科
- 3) 癌研有明病院内視鏡診療部
- 4) 北里大学東病院消化器内科
- 5) 薫風会佐野病院消化器センター
- 6) 市立旭川病院消化器病センター
- 7) 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門
- 8) 国立がんセンター中央病院内視鏡部
- 9) 大阪府立成人病センター消化器内科
- 10) 名古屋市立大学大学院臨床機能内科学
- 11) 青山内科クリニック
- 12) 福岡大学筑紫病院消化器科
- 13) 昭和大学横浜市北部病院消化器センター

- 14) 癌研有明病院消化器内科
- 15) 帝京大学医学部外科
- 16) 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
- 17) 寺井クリニック
- 18) 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野
- 19) 癌研有明病院研究所病理部
- 20) 獨協医科大学人体分子病理
- 21) 福岡大学筑紫病院病理部
- 22) PCL 大阪病理・細胞診センター
- 23) 国立がんセンター中央病院臨床検査部病理
- 24) 東京女子医科大学消化器病センター
- 25) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科
- 26) 癌研有明病院消化器外科

が得られている。しかしながら、この条件は外科的切除あるいは内視鏡摘除後に外科的追加切除がなされた大腸 SM 癌症例の解析結果に基づくものであり²⁾³⁾、内視鏡摘除後に実際に長期経過観察した大腸 SM 癌の報告は少ない。

本稿では、大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」プロジェクト研究班参加施設から内視鏡摘除後に外科的追加切除を行わず経過観察した大腸 SM 癌症例を提供していただき、局所・転移再発の危険因子、再発・転移の時期、再発様式を解析し、「大腸癌治療ガイドライン」¹⁾における内視鏡摘除後の大腸 SM 癌根治判定基準の妥当性について検証を行ったデータを紹介する。

アンケート集計方法

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」プロジェクト研究班参加施設において、種々の理由により内視鏡摘除後に外科的追加切除を行わず経過観察した大腸 SM 癌症例について、以下の項目に関してレトロスペクティブにアンケート調査を行った。なお、今回のアンケートでは症例数を少しでも多く集計する目的で、対象症例の診療期間は特に設定しなかった。

調査内容は、初回内視鏡治療時の患者の年齢、性別、腫瘍径、局在、肉眼型、内視鏡摘除手技（一括切除または分割切除）、切除断端（側方断端、深部断端）、組織型、浸潤先進部組織型、SM 浸潤実測距離、脈管侵襲、経過観察期間、再発の有無と時期、再発様式（局所再発または転移再発）、生命予後についてである。なお、臨床所見および病理組織学的所見は、アンケートに記載されていた各施設の所見をそのまま使用した。病理組織学的所見に関しては、アンケートに回答していただいた 15 施設のうち 8 施設で desmin などの免疫染色を参考にしていた。

アンケート集計結果

アンケート協力施設は、大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」プロジェクト研究班参加 28 施設のうち 15 施設（回収率 53.6%）であった（Table 1）。総症例数は 792 例で、男性 556 例、女性 236 例、平均年齢は 72.9 ± 12.3 歳（19～

Table 1 アンケート協力施設（症例数順）

北里大学東病院消化器内科
広島大学内視鏡診療科
国立がんセンター東病院消化器内科
市立旭川病院消化器センター
自治医科大学消化器内科・外科
国立がんセンター中央病院内視鏡部
大阪府立成人病センター消化器内科
名古屋大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学
神戸大学光学医療診療部
福岡大学筑紫病院消化器科
昭和大学横浜市北部病院消化器センター
癌研有明病院内科
東京大学腫瘍外科
九州大学病態機能内科学
順天堂大学消化器内科

93 歳)であった。局在は、盲腸 25 例、上行結腸 91 例、横行結腸 77 例、下行結腸 56 例、S 状結腸 339 例、直腸 204 例で左側結腸～直腸が多かった。病変の平均腫瘍径は 16.2 ± 8.2 mm (3～60 mm) で、肉眼型は Ip 209 例、Isp 197 例、Is 142 例、IIa 141 例、IIa + IIc 76 例、IIc 27 例で隆起型病変が多かった。内視鏡的摘除方法は、一括切除 569 例、分割切除 114 例、不明 109 例であった。側方断端は陽性 50 例、陰性 504 例、不明 238 例、深部断端は陽性 34 例、陰性 563 例、不明 195 例であった。主組織型は、高分化腺癌 724 例、中分化腺癌 63 例、低分化腺癌 2 例、不明 3 例であった。SM 浸潤実測値の平均値は $1,388 \pm 1,546 \mu\text{m}$ (5～10,000 μm) で、1,000 μm 未満が 324 例、1,000 μm 以上が 315 例、不明が 153 例であった。平均観察期間は 38.7 ± 83.0 か月 (0～227 か月) で、再発・転移を 18 例 (2.3%) に認めた。内視鏡摘除法別の再発率は、一括切除 2.5% (14/569)、分割切除 3.5% (4/114) で両者の間に有意差を認めなかった。内視鏡摘除大腸 SM 癌根治判定基準による内訳は、根治基準内病変 368 例、根治基準外病変 302 例、不明 122 例であった。

再発・転移症例の臨床病理学的特徴

再発・転移症例 18 例の一覧を Table 2 に示す。男性 11 例、女性 7 例で、平均年齢は 69.2 ± 7.2 歳であった。局在は、盲腸 2 例、上行結腸 2 例、

Table 2 内視鏡摘除後の経過観察中に再発・転移を来した大腸SM癌18例の一覧

症例	性別	年齢	局在	肉眼型	大きさ (20 mm)	切除法	側方断端	深部断端	浸潤距離 (μ m)	脈管侵襲	先進部 組織型	簇出	局所再発	転移再発	生死	再発までの 期間(月)
1	男	68	S	隆起型	未満	一括	不明	不明	3,800	有	mod	有	M再発	無	生存	8
2	男	62	S	隆起型	以上	一括	陽性	陰性	SM1	不明	well	無	M再発	無	生存	14
3	女	78	C	表面型	未満	分割	不明	陽性	2,433	無	well	無	SM以深再発	無	生存	16
4	男	66	Rs	隆起型	未満	一括	陰性	不明	5,300	無	well	有	SM以深再発	無	死亡	26
5	男	81	Ra	隆起型	未満	一括	陰性	陽性	SM3	無	不明	無	SM以深再発	無	死亡	10
6	男	68	S	表面型	以上	分割	不明	陽性	250	有	mod	無	SM以深再発	有	生存	33
7	女	80	Rb	表面型	以上	一括	陽性	不明	不明	無	不明	無	M再発	有	生存	10
8	女	69	Rb	表面型	未満	一括	陰性	陰性	225	無	well	無	不明	有	生存	14
9	男	61	Ra	隆起型	以上	一括	陰性	陽性	1,800	有	mod	無	不明	有	死亡	12
10	女	71	A	不明	以上	分割	陰性	陰性	2,200	有	mod	無	SM以深再発	有	生存	24
11	女	68	C	隆起型	以上	分割	陽性	陰性	240	無	well	無	M再発	有	生存	4
12	男	63	S	隆起型	以上	一括	陰性	陰性	1,000	無	mod	有	SM以深再発	有	死亡	16
13	男	73	Ra	隆起型	未満	一括	陰性	陰性	1,300	無	mod	無	SM以深再発	有	死亡	20
14	女	60	S	隆起型	未満	一括	陰性	陰性	1,572	無	well	無	SM以深再発	有	生存	89
15	男	59	A	隆起型	未満	一括	陰性	陰性	3,000	有	por	有	不明	有	死亡	18
16	女	80	Rs	隆起型	未満	一括	陰性	陰性	3,500	無	well	無	SM以深再発	有	生存	60
17	女	74	S	隆起型	未満	一括	陰性	陰性	4,200	有	mod	有	SM以深再発	有	死亡	0
18	男	65	Rs	隆起型	以上	一括	陰性	陰性	6,886	有	mod	有	SM以深再発	有	死亡	22

* 本例のみ経肛門的な外科的切除. A: 上行結腸, C: 盲腸, Ra: Rb: Rs: 直腸, S: S字結腸. well: well differentiated adenocarcinoma, mod: moderately differentiated adenocarcinoma, por: poorly differentiated adenocarcinoma.

S状結腸6例, 直腸8例で, 横行結腸と下行結腸には認めなかった. 病変の平均腫瘍径は 16.2 ± 8.2 mm (3~60 mm), 肉眼型はIp 6例, Isp 4例, Is 3例, Ila 3例, Ila + Iic 1例, 不明1例であった. 平均腫瘍径は 19.7 ± 9.2 mmであった. 内視鏡摘除の方法は一括切除14例, 分割切除4例で一括切除例が多かった. 側方断端陽性または不明例が6例, 深部断端陽性または不明例が8例であった. SM浸潤実測値は, 実測値の回答があった15例のうち $1,000 \mu\text{m}$ 未満が3例, $1,000 \mu\text{m}$ 以上が12例で $1,000 \mu\text{m}$ 以深が多かった.

粘膜内(M)再発は4例に認め(側方断端陽性3例, 側方断端不明1例), 病変辺縁のM癌の局所遺残が原因と推察される. そのうち2例に転移再発(肺転移1例, 詳細不明1例)を認めたが, 深部断端の詳細が不明であるため正確なSM深達度診断は困難であった. SM以深浸潤癌あるいは転移として再発した16例のうち, SM以深浸潤癌としての局所再発を11例, 転移再発を13例に認めた. 内視鏡摘除後にSM浸潤実測値が明らかでない15例のうち $1,000 \mu\text{m}$ 未満の症例は3例のみで, これら以外はすべて $1,000 \mu\text{m}$ 以深癌であった. 転移再発臓器(重複あり)は, 肺5例, 肝臓4例, リンパ節4例, 骨2例, 副腎1例, 脳1例で, 死亡例8例のうち原病死6例, 他病死1例, 詳細不明1例であった.

内視鏡摘除から再発までの平均期間は 22.0 ± 21.1 か月(0~89 か月)であったが, 再発18例のうち16例が内視鏡摘除後3年以内に再発していた. 再発・転移を認めた18例のうち17例(94.4%)が「大腸癌治療ガイドライン」の内視鏡摘除大腸SM癌根治判定基準外病変であった. なお, 根治基準内とされた1例はIla + Iic型の粘膜筋板がびまん性に破壊され癌が浸潤性に増殖しdesmin染色で同定された粘膜筋板からの浸潤距離が $225 \mu\text{m}$ とされた症例である. 粘膜筋板が破壊消失されたと考え病変表層から実測した場合には浸潤距離 $1,100 \mu\text{m}$ となり根治判定基準外病変となりうる病変であった.

再発・転移の病理組織学的危険因子に関する検討

今回, アンケート集計した内視鏡摘除後に経過

観察されたSM癌のうち, 病理組織学的所見の項目がすべて記載された387例(全症例数の48.9%)を対象に, 主組織型, 浸潤先進部組織型, 簇出の有無, SM浸潤実測値 $1,000 \mu\text{m}$, リンパ管(ly)侵襲, 静脈管(v)侵襲に関して, 再発・転移との関連について再検討した.

対象の内訳は, 男性275例, 女性112例, 平均年齢 64.4 ± 11.2 歳(19~93歳), 平均腫瘍径は 15.7 ± 8.3 mm(4~60 mm)で, 局在は盲腸6例, 上行結腸47例, 横行結腸37例, 下行結腸40例, S状結腸174例, 直腸83例で, 肉眼型は, Ip 138例, Isp 105例, Is 43例, Ila 45例, Ila + Iic 24例, Iic 9例, そのほか23例であった. 平均観察期間は 39.5 ± 36.7 か月(0~174 か月)であった. なお, 再発・転移症例は10例であった.

単変量解析にて, 浸潤先進部組織型が中分化あるいは低分化, 簇出あり, SM浸潤実測値 $1,000 \mu\text{m}$ 以深, ly侵襲陽性, v侵襲陽性の各項目が, 再発・転移と有意な関連を認めた(Table 3). また, 単変量解析で再発・転移と有意な関連を認めた上記5項目によるロジスティック回帰分析を用いた多変量解析では, Odds比が高い因子としてSM浸潤実測値 $1,000 \mu\text{m}$ 以深, ly侵襲陽性が挙げられ, ly侵襲陽性のみが独立した再発・転移の危険因子として抽出された(Table 4).

肉眼型別にみたSM浸潤実測値と深部断端陽性率の関係

SM浸潤実測値が記載された368例に関して, 肉眼型(隆起型, 表面型)別にSM浸潤実測値と深部断端陽性率の関係について検討した(Table 5). なお, 内視鏡治療手技の詳細はアンケート記載項目になかったため不明である.

SM深部断端陽性率は全体で8.2%(30/368), 隆起型9.4%(27/286), 表面型3.4%(3/89)であり, 隆起型で高い傾向であった. SM浸潤実測値 $1,000 \mu\text{m}$ までの病変に対する深部断端陽性率は, 隆起型7.1%(11/156), 表面型2.9%(2/68), SM浸潤実測値 $1,000 \mu\text{m}$ を超える病変に対する深部断端陽性率は, 隆起型12.3%(16/130), 表面型4.8%(1/21)であった.

Table 3 病理組織学的所見からみた内視鏡摘除後大腸 SM 癌の再発・転移危険因子 ($n = 387$)

項目	症例数	転移再発例 (%)	p 値
主組織型			$p = 0.8690$
well	354	9 (3)	
mod or por	33	1 (33)	
浸潤先進部組織型			$p = 0.0010$
well	302	3 (1)	
mod or por	85	7 (8)	
簇出			$p = 0.00150$
あり	42	4 (10)	
なし	345	6 (2)	
SM 浸潤実測値 (μm)			$p = 0.0016$
$1,000 >$	220	1 (0.5)	
$1,000 \leq$	167	9 (5)	
ly 侵襲			$p = 0.0002$
陽性	29	5 (17)	
陰性	358	5 (1)	
v 侵襲			$p = 0.0070$
陽性	18	3 (17)	
陰性	369	7 (2)	

() : %, well : well differentiated adenocarcinoma, mod : moderately differentiated adenocarcinoma, por : poorly differentiated adenocarcinoma.

Table 4 ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析による病理組織学的所見からみた内視鏡摘除後大腸 SM 癌の再発・転移危険因子 ($n = 387$)

項目	オッズ比 (p 値)	比較因子
SM $< 1,000 \mu\text{m}$	7.066 (0.0750)	SM $\geq 1,000 \mu\text{m}$
ly 侵襲あり	6.375 (0.0139)	ly 侵襲なし
簇出なし	2.740 (0.1781)	簇出あり
v 侵襲あり	2.275 (0.3446)	v 侵襲なし
浸潤先進部組織型 mod or por	0.901 (0.2312)	浸潤先進部組織型 well

well : well differentiated adenocarcinoma, mod : moderately differentiated adenocarcinoma, por : poorly differentiated adenocarcinoma.

Table 5 内視鏡摘除大腸 SM 癌における肉眼型別にみた SM 浸潤実測値と深部断端陽性率の関係

SM 浸潤実測値 (μm)	肉眼型	
	隆起型 $n = 286$ (陽性 / 症例数)	表面型 $n = 89$ (陽性 / 症例数)
~1,000	7.1 % (11/156)	2.9 % (2/68)
1,001~2,000	10.2 % (6/ 59)	20.0 % (1/12)
2,001~3,000	14.7 % (5/ 34)	0 % (0/ 7)
3,001~4,000	18.8 % (3/ 16)	
4,001~	9.5 % (2/ 21)	0 % (0/ 2)
計	9.4 % (27/286)	3.4 % (3/89)

深部断端と再発・転移の関係であるが、再発・転移率は深部断端陽性例で3.1% (1/32)、深部断端陰性例では2.5% (9/356)で、両群間で有意差を認めなかった (Table 6)。

考 察

この多施設アンケート集計による解析は、レトロスペクティブな検討であること、平均経過観察期間が38.7か月であること、病理標本を中央診断していないことなどの問題点はあるが、多施設による多数例の内視鏡摘除後大腸 SM 癌症例の予後を解析した貴重なデータである。

現在使用されている「大腸癌治療ガイドライン」¹⁾による内視鏡摘除後の大腸 SM 癌根治判定基準は、リンパ節転移を伴う外科的切除例の検討から導かれたものであり微小転移などは考慮されていない。微小転移に関する臨床的意義については不明であるが、これまでの報告では進行大腸癌の予後・再発に相関するとの報告^{4)~6)}と相関しないとの報告^{7)~9)}がある。もちろん早期癌で予後との関連をみたデータはない。大腸 SM 癌に関しては、約20%にリンパ節微小転移を認めたとの報告¹⁰⁾もあるが、リンパ節微小転移として検出された癌遺伝子が既に死滅した孤立癌細胞の可能性も指摘されている¹¹⁾。大腸 SM 癌根治判定基準の臨床的な検証に関しては、内視鏡摘除後の大腸 SM 癌経過観察例の予後解析を行う必要があるが、このアンケート集計結果から、「大腸癌治療ガイドライン2005年版」¹⁾に記載された判定基準は妥当であることが示されたと言える。

これまで浸潤先進部の組織学的分化度などを考慮した一定条件のもとでは、浸潤実測値1,500~2,000 μm 程度までの SM 癌は転移を認めないことが報告されている^{12)~15)}。また、SM 水平浸潤距離を参考にするとといった報告¹⁶⁾¹⁷⁾や、粘膜筋板がびまん性に破壊された場合には SM 浸潤度にかかわらず転移のリスクが高いことを考慮し、外科的追加切除の判断基準にするべきという意見もある^{18)~20)}。今回、病理組織学的項目の記載のあった387例における転移・再発の危険因子として、浸潤先進部組織型中~低分化、簇出あり、SM 浸潤実測値1,000 μm 以深、ly 侵襲陽性、v 侵襲陽

Table 6 内視鏡摘除大腸 SM 癌の深部断端と再発・転移の関係

深部断端	再発・転移		合計
	あり	なし	
陽性	1 (3.1)	31 (96.9)	32 (100)
陰性	9 (2.5)	347 (97.5)	356 (100)

(): %, n.s. : not significant.

性、多変量解析による独立した危険因子としては ly 侵襲のみが抽出されたが、これらの結果は各施設における病理組織診断に基づいたものであり施設間でバラツキがあることが推察される。特に SM 浸潤実測値を測定する際に基準となる粘膜筋板は、癌の浸潤に伴い菲薄化・消失するためその同定は必ずしも容易でない²¹⁾²²⁾。実際、アンケート集計上では根治判定基準内と判定された転移再発例を認めたが、この症例は表層から実測し SM 浸潤実測値1,000 μm とすべき症例であった。

現在、大腸癌研究会で内視鏡摘除後のリンパ節転移危険因子として“簇出”¹⁶⁾の項目が次回改訂の「大腸癌治療ガイドライン2009年版」に盛り込まれる予定であるが、“浸潤先進部の分化度”¹⁵⁾²³⁾“癌の異型度(高異型度癌, 低異型度癌)”²⁴⁾などに関してもリンパ節転移との関連が報告されている。将来的にはこれらの因子を根治判定基準に加えることでさらに大腸 SM 癌内視鏡摘除後の over surgery 例を減少させることができると考えられる。

内視鏡摘除は治療手技であると同時に total biopsy としての重要な診断手技であるが、病変を深部断端陰性で完全摘除することが根治判定するうえで必要不可欠である^{25)~27)}。現在、内視鏡摘除後の大腸 SM 癌根治判定基準の項目のうち術前診断が可能なものは SM 浸潤実測値のみである。術前診断の際に重要なことは、内視鏡摘除後に根治度判定すればよい SM 浸潤癌と最初から外科的切除すべき SM 浸潤癌を見分けることである。今回のアンケート集計の結果では、病理組織学的に深部断端陽性であったものは8.2%であったが、技量の異なる複数の内視鏡医による治療成績であることを考慮すると、根治判定基準の1つである

SM 浸潤実測値 1,000 μm 未満の病変は局所根治性の観点からみても概ね妥当と言える。これまでの報告でも SM 浸潤実測値 1,500 μm 未満の症例では、1,500 μm 以深の症例に比べ有意に深部断端陽性率が低いことが報告されている。切除断端陽性例は隆起型病変が多かったが、癌と考えられた場合は安易にポリペクトミーを選択するのではなく、粘膜下層に十分な局注を行い内視鏡的粘膜切除術あるいは内視鏡的粘膜下層剝離術にて摘除する必要がある。このアンケート集計では、深部断端と再発・転移に有意な関連は認めなかったが、深部断端陽性で切除した場合には、切除刺激により局所遺残腫瘍の増殖能を亢進させることが証明されており^{28)~30)}、患者に不利益を与えることのないように正確な術前診断および適切な治療法を選択する必要がある。

内視鏡摘除後大腸 SM 癌の経過観察例に関するサーベイランス法についてであるが、今回の解析結果から再発・転移例の 89% (18 例中 16 例) が、遠隔転移や原病死例を含めて摘除後 3 年以内に認められた。このことより少なくとも摘除後 3 年間は嚴重な経過観察が必要であると考えられた。他施設のレトロスペクティブな検討においても同様に再発・転移例の多くが内視鏡摘除後 5 年以内であったとの報告が多い^{31)~35)}。今回の検討からのみでは、効率的なサーベイランス法に関しての提案は困難であるが、局所および遠隔転移の早期発見のためには大腸内視鏡検査に加えて体外式超音波検査、胸腹部 CT 検査、腫瘍マーカーなどの定期的な検査が必須であり、必要に応じて超音波内視鏡検査も行う必要がある。大腸 SM 癌のサーベイランス法に関しては、転移を早期診断するために半年間隔で行うことが望ましいとする報告³²⁾や、5 年間は嚴重にサーベイランスする必要があるとする報告³³⁾³⁴⁾などがあり、まだまだ十分なコンセンサスは得られていない。少なくとも今回の検討から内視鏡摘除病変が根治基準内病変か否かを加味してサーベイランスを行う必要があることは間違いがないが、その適切な検査間隔については今後さらに多くの症例を集積した前向きな検討が必要である。

おわりに

大腸癌研究会「内視鏡治療後の至適サーベイランス」プロジェクト研究班参加施設でアンケート調査を行った。内視鏡摘除を施行した大腸 SM 癌経過観察例の予後解析から、現行の大腸 SM 癌内視鏡摘除後の根治判定基準内病変であれば再発・転移のリスクは極めて低く追加外科的切除を行わずに経過観察可能であると考えられた。

本稿は「田中 信治, 五十嵐 正広, 小林 清典, 他. 大腸 SM 癌内視鏡治療後のサーベイランス. 杉原 健一, 多田 正大, 藤盛 孝博 (編), 大腸疾患 NOW 2007, 日本メディカルセンター, pp 112-120, 2007」³⁶⁾にすでに発表したものを一部改変し, データ・分析を追加したものであることを付記する。

文 献

- 1) 大腸癌研究会 (編). 大腸癌治療ガイドライン. 金原出版, 2005
- 2) 長廻 紘, 藤森 孝博, 石黒 信吾, 他. 大腸 sm 癌の取り扱い—大腸癌研究会 sm 癌プロジェクトアンケート: 病理報告を中心に. 胃と腸 37: 1636-1638, 2002
- 3) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 39: 534-543, 2004
- 4) Hayashi N, Arakawa H, Nagase H, et al. Genetic diagnosis identifies occult lymph node metastases undetectable by the histopathological method. Cancer Res 54: 3853-3856, 1994
- 5) Haboubi NY, Abdalla SA, Amini S, et al. The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study. Int J Colorectal Dis 13: 99-102, 1998
- 6) Isaka N, Nozue M, Doy M, et al. Prognostic significance of perirectal lymph node micrometastases in Dukes' B rectal carcinoma: an immunohistochemical study by CAM5.2. Clin Cancer Res 5: 2065-2068, 1999
- 7) Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. J Pathol 172: 183-187, 1994
- 8) Adell G, Boeryd B, Frånlund B, et al. Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes' B colorectal carcinoma an immunohistochemical study. Eur J Surg 162: 637-642, 1996
- 9) Nakanishi Y, Ochiai A, Yamauchi Y, et al. Clinical implications of lymph node micrometastases in pa-

- tients with colorectal cancers. A case control study. *Oncology* 57 : 276-280, 1999
- 10) 味岡洋一, 横山淳二, 渡辺英伸. 大腸 sm 癌のリンパ節微小転移 (lymph node micrometastasis) と脈管侵襲. *早期大腸癌* 5 : 471-477, 2001
 - 11) 杉尾賢二, 坂田敬, 丸山理一郎, 他. 肺がんにおける微小転移診断. *最新医学* 52 : 2667-2673, 1997
 - 12) 田中信治, 春間賢, 大江啓常, 他. 深達度からみた大腸 sm 癌の内視鏡治療適応拡大の可能性と危険性—内視鏡治療施行大腸 sm 癌症例の検討から. *胃と腸* 34 : 757-764, 1999
 - 13) 平田一郎, 栗栖義賢, 浜本順博, 他. 内視鏡的切除適応拡大のための大腸 sm 癌深達度診断の検討. *胃と腸* 34 : 737-746, 1999
 - 14) 小西文雄, 富樫一智. 大腸 sm 癌の内視鏡治療の適応. *胃と腸* 34 : 747-751, 1999
 - 15) Tanaka S, Haruma K, Oh-e H, et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncol Rep* 7 : 783-788, 2000
 - 16) 山野泰穂, 工藤進英, 為我井芳郎, 他. sm 浸潤度分類からみた大腸 sm 癌の内視鏡治療の適応と限界. *胃と腸* 34 : 769-774, 1999
 - 17) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127 : 385-394, 2004
 - 18) 八尾隆史, 西山憲一, 高田三由紀, 他. Ip・Isp 型大腸 sm 癌の臨床病理学的特徴とリンパ節転移危険因子の解析. *胃と腸* 37 : 1531-1539, 2002
 - 19) 蓮田究, 角川康夫, 藤井隆弘, 他. IIa + IIc 型 sm 微小浸潤癌でリンパ節転移再発を呈した 1 例. *早期大腸癌* 7 : 351-356, 2003
 - 20) 岡志郎, 田中信治, 河村徹, 他. 粘膜筋板のびまん性破壊を認めた直腸 IIa + IIc 型 SM1 癌の 1 例. *胃と腸* 42 : 1157-1164, 2007
 - 21) 池上雅博, 小山友己, 小林裕彦, 他. 大腸 sm 癌の病理組織学的評価の問題点—とくに粘膜筋板の判定・評価及びリンパ管・静脈侵襲の評価について. *消化器外科* 25 : 1691-1699, 2002
 - 22) 喜多嶋和晃, 藤盛孝博, 藤井茂彦, 他. 大腸 sm 癌の取り扱い—sm 浸潤度の基底はどうあるべきか? 武藤徹一郎 (監), 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大 (編). *大腸疾患 NOW* 2004. 日本メディカルセンター, pp 49-59, 2004
 - 23) Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, et al. The clinical significance of the histologic subclassification of colorectal carcinoma. *Oncology* 50 : 495-499, 1993
 - 24) 片桐耕吾, 渡辺英伸, 味岡洋一, 他. 高分化型進行大腸癌の高・低異型度による生物学的悪性度の差について. *胃と腸* 29 : 841-849, 1994
 - 25) 田中信治. 内視鏡治療, 外科治療—内視鏡摘除された pSM 癌. 杉原健一, 島田安博 (編). *ガイドラインサポートハンドブッカー大腸癌*, 医薬ジャーナル社, pp 25-28, 2007
 - 26) Tanaka S, Oka S, Chayama K. Strategy of endoscopic treatment for colorectal tumor : recent progress and perspective. H. Niwa, H. Tajiri, M. Nakajima (eds). *New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy*, Springer, Japan, pp 353-366, 2008
 - 27) 田中信治, 岡志郎, 金尾浩幸, 他. 大腸 SM 癌に対する内視鏡治療. *大腸癌 FRONTIER* vol.1 : 27-34, 2008
 - 28) Tanaka S, Haruma K, Tanimoto T, et al. Ki-67 and transforming growth factor alpha (TGF- α) expression in colorectal recurrent tumors after endoscopic resection. In *Recent Advances in Gastroenterological Carcinogenesis I*. Monduzzi Editore, pp 1079-1083, 1996
 - 29) Kunihiro M, Tanaka S, Haruma K, et al. Electrocautery snare resection stimulates cellular proliferation of residual colorectal tumor : an increasing gene expression related to tumor growth. *Dis Colon Rectum* 43 : 1107-1115, 2000
 - 30) 味岡洋一, 渡辺英伸, 小林正明, 他. EMR 症例の評価—腫瘍の病理組織像と生長速度, リンパ節転移の観点から. *早期大腸癌* 3 : 17-22, 1999
 - 31) 中里勝, 山野泰穂, 前田聡, 他. 大腸 sm 癌のサーベイランス法—内視鏡的切除後. *早期大腸癌* 8 : 121-126, 2004
 - 32) 榎本泰三, 稲次直樹, 吉川周作, 他. 大腸 sm 癌の内視鏡治療後の再発・転移に対する早期発見のためのフォローアップ法. *胃と腸* 39 : 1765-1772, 2004
 - 33) 中里友彦, 塚越洋元, 高丸博之, 他. 大腸 sm 癌の内視鏡治療後の再発様式および再発時期について. *胃と腸* 39 : 1714-1718, 2004
 - 34) 小泉浩一, 瀬田剛史, 風見明, 他. 大腸 sm 癌内視鏡切除後の再発・転移様式からみた早期発見のためのフォローアップ法. *胃と腸* 39 : 1751-1763, 2004
 - 35) 岡志郎, 田中信治, 金子巖, 他. 内視鏡治療のみで経過観察可能な大腸 sm 癌の条件—臨床経過からの検証. *胃と腸* 39 : 1731-1743, 2004
 - 36) 田中信治, 五十嵐正広, 小林清典, 他. 大腸 SM 癌内視鏡治療後のサーベイランス. 武藤徹一郎 (監), 杉原健一, 多田正大, 藤盛孝博, 他 (編). *大腸疾患 NOW* 2007. 日本メディカルセンター, pp 112-120, 2007

Summary

Middle-Term Prognosis and Condition of Recurrence in Cases with Submucosal Invasive Carcinoma Resected Endoscopically

—Project Group in the “Japanese Society for Cancer
of the Colon and Rectum” for Appropriate
Surveillance after Endoscopic Resection
for Submucosal Colorectal Carcinoma

Shiro Oka ¹⁾, Shinji Tanaka,
Hiroyuki Kanao ²⁾, Masahiro Igarashi ³⁾,
Kiyonori Kobayashi ⁴⁾, Yasushi Sano ⁵⁾,
Yusuke Saitoh ⁶⁾, Hironori Yamamoto ⁷⁾,
Yutaka Saito ⁸⁾, Hiroyasu Iishi ⁹⁾,
Takashi Joh ¹⁰⁾, Nobuo Aoyama ¹¹⁾,
Sumio Tsuda ¹²⁾, Shin-ei Kudo ¹³⁾,
Naoyuki Uragami ¹⁴⁾, Toshiaki Watanabe ¹⁵⁾,
Takayuki Matsumoto ¹⁶⁾, Takeshi Terai ¹⁷⁾,
Yoichi Ajioka ¹⁸⁾, Yo Kato ¹⁹⁾,
Takahiro Fujimori ²⁰⁾, Akinori Iwashita ²¹⁾,
Shingo Ishiguro ²²⁾, Tadakazu Shimoda ²³⁾,
Ko Nagasako ²⁴⁾, Kenichi Sugihara ²⁵⁾,
Tetsuichiro Muto ²⁶⁾

The Colorectal Carcinoma Treatment Guidelines proposed that the curative conditions of submucosal colorectal carcinoma after complete endoscopic resection is that the depth of the submucosal invasion is less than 1,000 μ m and the histologic grade is well or moderately differentiated adenocarcinoma with no vessel involvement. From questionnaires to 15 institutions affiliated with our project group, we analyzed prognosis and clinicopathological characteristics of a followed-up 792 cases (19.7 \pm 9.2 months) with submucosal invasive colorectal carcinoma resected endoscopically without additional surgical resection. In the followed-up series, 18 cases (2.3%) showed recurrent lesions. All recurrent cases were outside the above curative conditions, and in 16 cases (88.9%) recurrence occurred within 3 years after endoscopic resection.

- 1) Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan
- 2) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

- 3) Department of Endoscopy, Cancer Institute Ariake Hospital, Tokyo
- 4) Department of Gastroenterology, Kitasato University East Hospital, Sagami-hara, Japan
- 5) Gastrointestinal Center, Sano Hospital, Kobe, Japan
- 6) Digestive Disease Center, Asahikawa City Hospital, Asahikawa, Japan
- 7) Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan
- 8) Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo
- 9) Department of Gastrointestinal Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Japan
- 10) Department of Internal Medicine and Bioregulation, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan
- 11) Aoyama Clinic : GI Endoscopy & IBD Center
- 12) Department of Gastroenterology, Fukuoka University Chikushi Hospital, Chikushino, Japan
- 13) Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, Yokohama, Japan
- 14) Department of Gastroenterology, Cancer Institute Ariake Hospital, Tokyo
- 15) Department of Surgery, Teikyo University of Medicine, Tokyo
- 16) Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan
- 17) Terai Clinic, Tokyo
- 18) Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan
- 19) Pathology Division, Cancer Institute Hospital, Tokyo
- 20) Department of Surgical and Molecular Pathology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan
- 21) Department of Pathology, Fukuoka University Chikushi Hospital, Chikushino, Japan
- 22) Pathology and Cytology Center, PCL JAPAN, Ibaraki, Japan
- 23) Pathology of Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo
- 24) Institute of Gastroenterology, Tokyo Womens Medical University, Tokyo
- 25) Department of Surgical Oncology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo
- 26) Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo

小腸内視鏡——消化器病専門医にとっての必要度

松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科
大宮 直木	名古屋大学消化器内科学
田中 信治	広島大学光学医療診療部
中村 哲也	獨協医科大学医療情報センター
山地 統	東京医科歯科大学消化器内科

日時：平成20年9月22日（月）
場所：日本消化器病学会事務局

松井 きょうは私を含めて5名の先生にお集まりいただきまして、小腸内視鏡の進歩について座談会を開きたいと思います。皆様お忙しい中大変恐縮です。本特集号には診断と治療に関する総説が2本掲載されます。本座談会の趣旨としては、その総説とは別に、実際に小腸内視鏡を使う立場とか、総説に表れない実際のところ、小腸の専門家でない先生方が、どうしたら正しく利用していただけるかについて、ピットフォールも含めましてお話ししたいと思っています。肝臓を専門にしておられる先生とか、上部消化管を専門にしておられる先生とか、そういう先生が、「ああ、そういうことか」と小腸内視鏡の適応をわかりやすく理解できるようにということを考えております。そういうわけで、東京医科歯科大学から小腸内視鏡の専門家ではない山地先生においでいただいています。

山地 よろしくお願ひします。

松井 山地先生は、この方面の専門家ということではなくて、どちらかという小腸内視鏡を利用する立場ということで発言をお願いします。先生は7年目くらいですか。

山地 はい、7年目になります。

松井 ということで、消化器の通常内視鏡はおやりになると思いますけれども、小腸内視鏡を用いて診断する立場ではない。オーダーする側、利用者という立場に立っていただいて、「これはど

ういうことか」という質問をしていただけると、3人の専門の、それぞれ日本のトップの先生がおられますので、いろいろなことにお答えいただけると思います。進行の要領としましては、7項目（①従来法（X線検査、push式内視鏡）による小腸疾患の検査と診断法、②小腸疾患は増えているか？ ③どのようなときに小腸内視鏡が必要か？ ④カプセル内視鏡とダブルバルーン小腸内視鏡検査とどちらが先か？ ⑤小腸内視鏡は苦しいのか？ 検査は難しいのか？ ⑥小腸内視鏡による診断と治療の実際、⑦小腸内視鏡のこれから）に沿っていこうと考えました。よろしくお願ひします。

従来法（X線検査、push式内視鏡）による小腸疾患の検査と診断法

松井 小腸内視鏡は最近著しく進歩した診断器具として、カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡がほぼ同時期に現れて、小腸疾患の分野に著しい進歩をもたらしたというのはどなたもお認めになる歴史だと思います。従来の小腸疾患の検査のうち、X線などの診断法との違いがどういうものかについて、田中先生どうでしょう。従来の診断手法は、小腸に対してもそれなりに診断的価値があったと思うのですけれども、それでも診断能が低いため、「小腸は暗黒の臓器だ」といわれたと思うのですけれども、先生のお考えはどんなものでしょう。

田中 従来は、症状、臨床所見から、まず体外式超音波検査あるいはCTなどで大きな病変を除外して、腸閉塞症状がなければ小腸造影を行うという流れが、小さな病変を診断する検査の主流だったと思います。小腸造影検査は術者の技量に相当差があり、施行したけれど所見がない、所見があるけれど描出できないなど、施設によってかなり病変描出能力に差があったと思います。それが、カプセル内視鏡やダブルバルーン小腸内視鏡が使用できるようになったことで、誰にも簡便に小腸疾患の診断ができるようになり、小腸造影で描出しにくかった小病変がたくさんみつかるようになったと思います。

松井 大宮先生はいかがですか。

大宮 そうですね、田中先生がいわれたように、小腸造影というのは、やはり小さな病変特に anigiodyplasia (血管拡張症, angioectasia と同義語) などの血管性の病変などは全く写りません。ただ、クローン病、結核などの慢性炎症性疾患や小腸腫瘍は局在、壁変形、瘻孔の有無、潰瘍の深さがわかるので現在でも小腸造影は重要です。しかし、カプセル内視鏡、ダブルバルーン内視鏡では小腸造影で見逃すような小さな血管性病変、ポリープ・腫瘍、びらん・潰瘍などがわかるようになってきました。今までの検査で小腸のほかの検査といいますと、核医学を使ったシンチグラフィとか、血管造影、生化学的な機能的検査としては α -1 アンチトリプシンクリアランス、D-キシロース試験、PFD 試験、便の脂肪染色などがあります。小腸という臓器は非常に長くて、消化・吸収、免疫、内分泌機能を持った臓器で形態だけではわからない病変もあるので、これらの検査を組み合わせると総合的に診断していく必要があると考えています。

松井 従来の診断手技もまだ併用しておられるということですね。

田中 もちろん、クローン病などの炎症性腸疾患では、内視鏡画像のみでは局所の一局面しかみえませんが、全体像の把握、壁変形、病変の分布などを把握するためには、大宮先生のいわれたように、小腸造影検査は絶対に必要な検査だと思いま



松井 敏幸

す。X線造影検査が消えてなくなることはないと思います。

松井 「プッシュ式内視鏡が従来からあったのではないか」といわれているのですけれども、中村先生のご経験では、プッシュ式内視鏡とダブルバルーン、決定的に違うのはどういうところですか。

中村 まず小腸内視鏡に関して、私の経験と知っている範囲のことについて少しお話しさせていただきます。私自身は1983年から上部消化管内視鏡検査を始めましたが、プッシュ式の小腸内視鏡を初めてやったのは1990年くらいのことです。トライツ靱帯を越えるのに2時間くらいかかり、ようやく越えたところで患者さんが悲鳴を上げるような状態になったために中止しました。小腸腫瘍の疑いがあったのですが、結局診断がつかないまま終わってしまったという苦い経験があります。そのほかの小腸内視鏡については話の上でしか知りませんが、ゾンデ法やロープウエイ法があり、故平塚秀雄先生や多田正大先生などがされていたそうです。その後、縁があって2002年から小腸用カプセル内視鏡の治験を担当させていただきました。カプセル内視鏡を使って実際に小腸の診断を始めたのは、2003年の前半からになります。その頃は、本当にみるものがすべて初めてという状態でした。これは小腸内視鏡にとって激的な変化というか、いままでの暗黒の世界に光が当たったような感じだと思いました。松井先生が



大宮 直木

おっしゃったダブルバルーンとプッシュ式の内視鏡の差についてですが、私はダブルバルーン内視鏡を2003年12月から始め、それほど経験はありません。しかし、それはもう、明らかに違います。プッシュ式内視鏡は、いわば無理やり押し込む方法なので、トライツ靱帯を越えるのがやっとなのです。また、患者さんの苦痛が非常に強い。それは、内視鏡を押し込むことで腸管が伸びてしまうからなのです。しかし、ダブルバルーン内視鏡は2つのバルーンで把持して腸管の伸展を防止することで挿入していく方法なので、ある程度コツを覚えると本当にスルスルと奥のほうまで入っていきます。同じ「小腸内視鏡」といっても、全く別物だと思います。

松井 山地先生、こういう従来法と、「何でそんなに小腸内視鏡は必要なのか」とか、そういう疑問があれば。

山地 僕は大学で研修させていただいて、入局後は関連病院で勉強させていただきました。そのあいだで経口的に小腸に内視鏡を挿入していったのをみたのは1回です。「小腸からの出血だろう、でも近そうだ」ということで、細径内視鏡をどんどんと上司の先生が押し込んでいったというものです。そのときはやはり患者さんは相当な嘔吐きようで、ホリゾンなどを使ったのですけれども、患者さんへの侵襲は大きかった印象があります。小腸の造影検査に関しては、僕にとっては本当に難しいとしかいいようがありません。自分でもや

らせていただいたのですが「病変は映っているのか？ いないのか？」というくらいの写真しか撮れませんでした。一方で、ダブルバルーンとかカプセル内視鏡という本がどんどんと出版されてきました。実際、僕としては、小腸造影などはやはり素晴らしい技術だと思いますし、正しく継承していかないといけないと思うのですが、不慣れな人でも病変の存在診断だけでもできそうな内視鏡検査と、どちらを先に学んでいくべきなのかなと思ったりします。僕としてはやはり、処置ができたりする点など内視鏡のほうに魅力を感じてしまいますし、造影検査よりも身につけられそうかなという印象を正直いいますと持っています。造影の検査は、写す技能も読む技能も非常に難しく、職人技だなという感じで、全員が身につけなければいけないのかなと不安を覚えたりもするのです。

松井 従来の検査法は、手技は難しい、読影も難しいということ、一般受けしないといえますか。専門医の中でも、「これは難しく、やっても意味がない」という感じをお持ちの先生もいらっしゃるのに対して、小腸内視鏡は、手技が難しいのですが、読みやすさ、解釈のしやすさがありますね。あとでまた関連する話題が出ると思います。

小腸疾患は増えているか？

松井 小腸内視鏡がもてはやされる理由に、それを使えばいろいろな疾患がみつきやすくなります。それと同時に、小腸に基づく症状の患者さん、あるいは疾患が、どうも少し増えたようです。あるいは、診断できるようになっただけかかもしれませんけれども、この件に関する印象は、専門にしておられる田中先生どうでしょう。データに基づいてでも、どちらでも結構なのですけれども、どんなものなのでしょうか。小腸検査数の推移とか、そういうところで、先生のところでは多くの検査をやっておられると思うのですけれども。

田中 うちは2003年8月からダブルバルーン内視鏡検査を始めており、現在800例くらいの経験があります。カプセル内視鏡検査は2006年4月から始めまして、これまでに216例施行してい

Table 1. 小腸疾患の内訳, 広島大学におけるカプセル内視鏡検査結果の内訳 2003～2008年

1. 炎症性病変	43
薬剤性腸炎	7
吻合部潰瘍	5
クローン病	4
腸結核	4
ベーチェット病	1
好酸球性腸炎	1
SLE 腸炎	1
潰瘍	3
潰瘍瘢痕	3
びらん	7
発赤	5
浮腫	2
2. 腫瘍性病変	23
Follicular lymphoma	14
MALT lymphoma	3
GIST	3
腺腫	2
Peutz-Jeghers ポリープ	1
3. 血管性病変	7
Angioectasia	6
Hemangioma	1
4. その他	10
門脈圧亢進性腸炎	4
憩室	1
異所性胃粘膜	1
出血	4
5. 無	124
6. 観察条件不良	9
計	216

ますが、「こんなに小腸って病気があるんだ」というのが実感です (Table 1)。カプセル内視鏡検査の目的の6～7割は原因不明の消化管出血 (occult gastrointestinal bleeding ; OGIB : 上部消化管と下部消化管に原因がない消化管出血) ですが、これまで局在病変は、開腹下で術中内視鏡検査を施行して外科の先生と一緒に病変の同定や質的診断を行っていましたが、最近では、術前に正確な確定診断ができるようになりましたし、場合によっては内視鏡治療で完結することもあります。それから、濾胞性リンパ腫 (Follicular Lym-



田中 信治

phoma) ですね。この疾患は確実に増えてきているような気がしますし (Figure 1), 十二指腸球部に Follicular Lymphoma の所見があった場合、全小腸を検索すると、深部空腸・回腸に7～8割の症例で所見があります。これらを正確に把握することは治療後の経過観察の観点でも極めて重要です。

松井 病態の新たな局面を切り開いたのは間違いないですね。Follicular Lymphoma は、従来の方法ではなかなか小腸での所見が捕らえきれなかったですね。

田中 びらん・潰瘍性病変も原因不明のものも含めて多数診断していますし、血管性病変 (Figure 2) がたくさんみつかるので驚いています。

松井 大宮先生のところも検査件数が多いと思うのですが、いかがでしょうか。

大宮 私たちの施設では2003年6月から2008年8月まで小腸疾患が疑われる患者522例に1024件のダブルバルーン内視鏡 (Table 2), カプセル内視鏡も273例303件施行しています (Table 3)。紹介患者さんが多いこともありますが、年々検査数は増加しております。どうして増えているかを考えますと、臨床的に重要な小腸の慢性炎症性疾患であるクローン病が、厚生労働省の研究班の報告が示すように増加していることも一因だと思います。また、血管性病変は基礎疾患をベースにおこってくることが多くて、特に透析期慢性腎不や肝硬変のような門脈圧亢進症、心血管疾患



中村 哲也

の患者さんに合併することが多い。また、そのような患者さんたちは抗血小板剤や抗凝固剤を内服している。欧米化した食生活、高齢化社会になってそのような基礎疾患は今後も増加することが予想されますので、小腸の血管性病変やアスピリンによるNSAID（非ステロイド系抗炎症剤, non steroidal anti-inflammatory drugs）起因性小腸潰瘍なども増加すると思われる。

松井 OGIBは、従来の検査では正面から取り上げることができなかったと思います。それは血管造影や開腹などの煩雑な手段でしか診断できなかったからでしょう。したがって、積極的に取り上げられた印象はなくて、小腸内視鏡検査法の進歩とともに爆発的に患者さんの数が増加していると思いますけれども、どんな背景があるのでしょうか。

中村 症例からの推測ですが、カプセル内視鏡で何回も経過観察を行った興味深い患者さんがいらっしゃいます。いちばん最初のカプセル内視鏡で、空腸にangiodyplasia (angioectasiaと同義語、血管拡張症)がみつかった (Figure 3a)のですが出血してないし、ご本人も、「止まっているから」ということで経過観察としました。1年後にまた下血したのでカプセル内視鏡を再検査しましたが、出血源はわかりませんでした。さらに1年7カ月後に再び下血があり、3度目のカプセル内視鏡を行ったところ、最初にみつかった場所から出血していました (Figure 3b)。経過観察して

いたあいだ、鉄剤を飲んでいるだけあるいは何も治療をしていなかったのに出血がおさまっていたのですね。ひょっとしたら小腸の血管性病変というのは、小腸粘膜に刺激になるような食べものを大量に食べなければ出血しなかったり、出血が軽い場合は鉄剤を投与されるだけで貧血がおさまって日常生活に困らない患者さんが結構たくさんいらっしゃるのではないかと思います。鉄欠乏性貧血という診断で開業医の先生から鉄を投与されている患者さんはかなり多いと思いますが、いままではカプセルやダブルバルーンがなかったので、小腸の血管性病変として拾い上げることができなかったのではないかと考えています。そのようなことも、背景の1つではないかと思っています。

松井 抗凝固剤なんかも使われるチャンスが多くて、消化管出血、まあ、上部消化管の出血、下部消化管もかなり抗凝固剤が原因あるいは増悪因子として絡んでいるような印象もありますが、いかがでしょうか。

中村 抗凝固剤を飲んでいる小腸出血の患者さんとよくお話しして聞いてみますと、食べるものにかかなり影響されているのではないかという印象があります。具体的には、胃で消化されないような山菜とか海藻とかキノコ類を好んで食べる人のほうが出血しやすいようです。よく噛んで食べる人や、食事に気をつけている方は、抗凝固剤を飲んでいる方でもあまり消化管出血はないように思います。

どのようなときに小腸内視鏡が必要か？

松井 次の話題ですが、山地先生は、消化器疾患の臨床をされていて小腸疾患に遭遇する機会は多いのでしょうか？ いかがでしょうか。

山地 外来をやらせていただいている、「便潜血反応で陽性になりましたよ」というのがきて、下部をやって、下部でなければ一応上部もやる。それでもないときにはどうしたものかと。近くの大学病院でカプセル内視鏡をやっておられたので、1回ちょっと頼んでみようかと頼んでみたのですが、そのときは多分先方の検査がすごく混んでいたのだと思うのですけれども、「小腸造影とかを何もやらないでまわしてくれるな」といった

Table 2. 名古屋大学消化器内科におけるダブルバルーン小腸内視鏡の検査契機

	例	%
原因不明の消化管出血	299	57
小腸狭窄・イレウス	94	18
小腸腫瘍・ポリープ	52	10
腹痛	35	7
慢性下痢・蛋白漏出性胃腸症	12	2
クローン病	11	2
小腸異物	6	1
胆管炎（再建腸管）	6	1
その他	7	1
計	522	100



山地 統

Table 3. 名古屋大学消化器内科における小腸用カプセル内視鏡の検査契機

	例	%
原因不明の消化管出血	200	73
小腸腫瘍・ポリープ	38	14
腹痛	10	4
慢性下痢・蛋白漏出性胃腸症	11	4
周期性発熱	4	1
その他	10	4
計	273	100

感じで、逆にちょっと、それから困ってしまって、腎臓内科から、「透析患者で、最近貧血が進んでいるのですけれども」という方も、上下部をやっていないときはどうしましょうかねという感じで、「そのまま様子を見てください」とか、婦人科のほうで鉄剤を漫然と飲んでいる方では、やったほうがいいのかと思うながら頼みづらく、そのままみてしまうということがあって、気になっていたところです。

松井 山地先生がいわれたように、「どういうときに小腸内視鏡までやるのか」という、適応はいかがですか。田中先生、「こういうときにはやったほうがいいですよ」というのはたくさんあると思うのですけれども、2~3挙げていただいて。またほかの先生にも補っていただければいいと思うのですが。

田中 うち臨床研究として行っている検査も

含めて積極的に施行しているほうですが、OGIB以外でも、小腸に何らかの局在病変を疑われる患者さんは積極的にやったほうが良いと思います。先ほど大宮先生のほうからクローン病の話が出ましたが、初期のびらん・潰瘍、小潰瘍程度のクローン病だといいますが、しっかりとした狭窄性病変がある患者にカプセル内視鏡を飲ませると、カプセルが滞留（retention：カプセルが消化管の狭窄部の口側に2週間以上とどまること）により腸閉塞をおこす可能性があります。したがって、カプセル内視鏡検査を行う場合は、その適用判断が極めて重要になります。もちろん現在は、OGIBしかカプセル内視鏡検査の保険適応になっていないのですけれども…。いずれにしても、慎重に症例を選ばないといけなと思います。

松井 「IBSかもしれないというような原因不明の腹痛にやるべきかどうか」という立場があると思うのですけれども、先生は。

田中 年齢と臨床経過が非常に重要だと思います。徐々に増悪している症状には、病歴や臨床経過が極めて重要であり、背景に症状に連動したストレスなどIBSを強く示唆する状況であれば、そう無理してやらないかもしれないですけれども。

松井 大宮先生そのへん、適応はどのようにしていますか、「こういう場合にはぜひおやりください」というのは。

大宮 まずカプセル内視鏡ですかね。