

Table 5. Comparison of adenoma detection ability between conventional colonoscopy and NBI

Year	First author	Evaluation methods	n (patients)	Endoscopy system	Magnification	Modality	Results	P value	Ref. No
2007	Rex	Prospective RCT (WLI vs. NBI)	434	Color CCD chip system	-	WLI NBI	Percentage of patients with >1 adenoma (all sizes) 67% 65%	NS	46
2007	Adler	Prospective RCT (WLI vs. NBI)	401	Color CCD chip system	-	WLI NBI	Adenoma per patient, mean ± SD 0.26 (0.66) 0.33 (0.73)	NS	47
2007	East	Back-to-back (WLI followed by NBI)	62	RGB sequential illumination system	+	WLI NBI	Percentage of patients with >1 adenoma (>5 mm) 27% 42%	0.004	51
2008	Inoue	Prospective RCT (WLI vs. NBI)	243	RGB sequential illumination system	+/-	WLI NBI	Percentage of patients with >1 adenoma (>5 mm) 17% 30%	0.011	52
2008	Rastogi	Back-to-back after polypectomy (WLI followed by NBI)	40	Color CCD chip system	-	WLI NBI	Number of detected adenomas 43 29 additional adenomas		48

RCT, randomized controlled trial

Then, we should confirm these data by a large-scale prospective randomized trial to standardize the diagnostic criteria.

References

- Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nonami T, Obi T, Yamaguchi M, et al. Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. *Opt Rev* 2003;10:1-5.
- Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, et al. Appearance of enhanced tissue feature in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-77.
- Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S. Narrowband imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in the superficial neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S16-20.
- Muto M, Ugumori T, Sano Y, Ohtsu A, Yoshida S. Narrow band imaging combined with magnified endoscopy for the cancer at the head and neck region. *Dig Endosc* 2005;17:S23-4.
- Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004;36:1094-8.
- Inoue H, Honda T, Nagai K, Kawano T, Yoshino K, Takeshita K, et al. Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma in situ of the oesophagus. *Dig Endosc* 1997;9:16-8.
- Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2002;34:369-75.
- Yao K, Oishi T. Microgastroscopic findings of mucosal microvascular architecture as visualized by magnifying endoscopy. *Dig Endosc* 2001;13:S27-33.
- Yao K, Oishi T, Matsui T, Yao T, Iwashita A. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:279-84.
- Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y, Kato S, Fu KI, Yoshino T, et al. New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2001;53:AB125.
- Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S, Soetikno R. American Gastroenterological Association (AGA) institute technology assessment on image-enhanced endoscopy. *Gastroenterology* 2008;134:327-40.
- Inoue H, Rey JF, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001;33:75-9.
- Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol* 1993;88:701-5.
- Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004;59:288-9.
- Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101:1375-81.
- Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging. *Laryngoscope* 2006;116:650-4.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:446-51.
- Muto M, Saito Y, Ohmori T, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, et al. Multicenter prospective randomized controlled study on the detection and diagnosis of superficial squamous cell carcinoma by back-to-back endoscopic examination of narrowband imaging and white light observation. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB110.

19. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, Moehler M, Neidig J, Thanka Nadar BJ, et al. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22:221-7.
20. Sharma P, Wani S, Bansal A, Hall S, Puli S, Mathur S, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007;133:454-64.
21. Lee YC, Lin JT, Chie HM, Liao WC, Chen CC, Tu CH, et al. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2007;66:230-6.
22. Hamamoto Y, Endo T, Noshō K, Arimura Y, Sato M, Imai K. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004;39:14-20.
23. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, ten Kate FJ, Fockens P, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;37:929-36.
24. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, ten Kate FJ, Bergman JJ. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006;64:155-66.
25. Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:167-75.
26. Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Urashima M, Nakayoshi T, Kaise M. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007;65:36-46.
27. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Hawkey CJ, Ragunath K. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution endoscopy and narrow band imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:501-7.
28. Singh R, Anagnostopoulos GK, Yao K, Karageorgiou H, Fortun PJ, Shonde A, et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of simplified grading system of mucosal morphology pattern against histology. *Endoscopy* 2008;40:457-63.
29. Curvers W, Baak L, Keisslich R, Van Oijen A, Rabenstein T, Ragunath K, et al. Chromoendoscopy and narrow band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008;134:670-9.
30. Wolfsen H, Crook JE, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008;135:24-31.
31. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:819-24.
32. Bansal A, Ulasarac O, Mathur S, Sharma P. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *Gastrointest Endosc* 2008;67:210-6.
33. Yao K, Iwasita A, Tanabe H, Nagahama T, Matsui T, Ueki T, et al. Novel zoom endoscopy technique for diagnosis of small flat gastric cancer: a prospective, blind study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:869-78.
34. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy* 2004;36:1080-4.
35. Sumiyama K, Kaise M, Nakayoshi T, Kato M, Mashiko T, Uchiyama Y, et al. Combined use of a magnifying endoscope with a narrow band imaging system and a multibending endoscope for en bloc EMR of early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;60:79-84.
36. Tamai N, Kaise M, Nakayoshi T, Katoh M, Sumiyama K, Gohda K, et al. Clinical and endoscopic characterization of depressed gastric adenoma. *Endoscopy* 2006;38:391-4.
37. Uchiyama Y, Imazu H, Kazutani H, Hino S, Sumiyama K, Kuramochi A, et al. New approach to diagnosing ampullary tumors by magnifying endoscopy with a narrow-band imaging system. *J Gastroenterol* 2006;41:483-90.
38. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
39. Vatan MH, Stalsbert H. The prevalence of polyps of large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 1982;40:819-25.
40. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-8.
41. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
42. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008;40:284-90.
43. Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T, et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004;36:1089-93.
44. Su MY, Hsu CM, Ho YP, Chen PC, Lin CJ, Chiu CT. Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2711-6.
45. Chiu HM, Chang CY, Chen CC, Lee YC, Wu MS, Lin JT, et al. A prospective comparative study of narrowband imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut* 2007;56:373-9.
46. 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;133:42-7.
47. Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, Abou-Rebyeh H, Schachschal G, Veltzke-Schlieker W, et al. A prospective randomized study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does NBI induce a learning effect? *Gut* 2008;57:59-64.
48. Rastogi A, Bansal A, Wani S, Callahan P, McGregor DH, Cherian R, 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;67:280-6.
49. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405-11.
50. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.
51. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJW, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* 2008;57:65-70.
52. Inoue T, Murano M, Murano N, Kuramoto T, Kawakami K, Abe Y, 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.
53. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Sano Y, Ikehara H, Mashimo Y, et al. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a narrow-

- band imaging system: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
54. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-5.
55. East JE, Suzuki N, Saunders BP. Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:310-6.
56. Hirata M, Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Yoshida S, Yoshihara M, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2007;65:988-95.
57. Katagiri A, Fu KI, Sano Y, Ikematsu H, Horimatsu T, Kaneko K, et al. Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as a diagnostic tool for predicting the histology of early colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1269-74.
58. Hirata M, Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Yoshida S, Yoshihara M, et al. Evaluation of microvessels in colorectal tumors by narrow band imaging magnification. *Gastrointest Endosc* 2007;66:945-52.

外科治療 Vol. 101 No. 5 (2009:11)

今日の食道癌診療

食道癌内視鏡診断の新しい動向

眞下 陽子 森田 周子 堀松 高博
江副 康正 宮本 心一 武藤 学

永 井 書 店

特集

今日の食道癌診療

食道癌内視鏡診断の新しい動向

At the dawn of anew endoscopic diagnosis for esophageal cancer

眞下 陽子

MASHIMO Yoko

森田 周子

MORITA Shuko

堀松 高博

HORIMATSU Takahiro

江副 康正

EZOE Yasumasa

宮本 心一

MIYAMOTO Shinichi

武藤 学*

MUTO Manabu

食道癌の内視鏡診断学は、拡大内視鏡や NBI (narrow band imaging) の登場により新たな展開を迎えた。AFI (Autofluorescence Imaging) や ECS (Endocytoscopy), 共焦点内視鏡 (Confocal Endomicroscopy), EG (real time tissue elastography), OCT (optical coherence tomography) といった新しい診断技術も臨床応用されつつあり、これらを使いこなし高精度で低侵襲的な診断を目指すことが重要である。

はじめに

食道癌の最大の危険因子は飲酒・喫煙であり、なかでもアルデヒド脱水素酵素 2 型 (ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2) の欠損者がハイリスクとされる¹⁾。ALDH2 欠損者は、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドの蓄積により、顔面紅潮や動悸等の症状が出現するため、問診でも多くの場合予測可能である²⁾。

ALDH2 のホモ欠損者は、飲酒に適さないが、ヘテロ欠損者では、アセトアルデヒド耐性により飲酒ができるようになるため、食道癌のハイリスク群になると考えられている³⁾。また、食道癌は異時性多発癌に加え、頭頸部や胃、大腸の他臓器重複癌が多いことから^{4,5)}、食道のみならず多角的なスクリーニングやサーベイランスが必要であ

ることは知っておくべきである。

I. 食道癌の内視鏡診断

1. 従来の内視鏡診断法

これまで、食道癌の内視鏡診断は白色光による観察が基本であったが、表在癌の内視鏡所見は乏しく、その発見は困難であった (図 1)。ヨード染色法は腫瘍部が不染を呈するため容易に診断できるが (図 2)、刺激が強く胸痛や違和感、時にはアレルギー反応をきたすため被検者への負担は大きい⁶⁾。また、強い刺激性により表層粘膜が脱落するため、上皮化を惹起し、その後の診断や治療の妨げになることもある。

京都大学大学院医学研究科消化器内科学 *准教授

Key words: NBI/拡大内視鏡/AFI/ECS/共焦点内視鏡

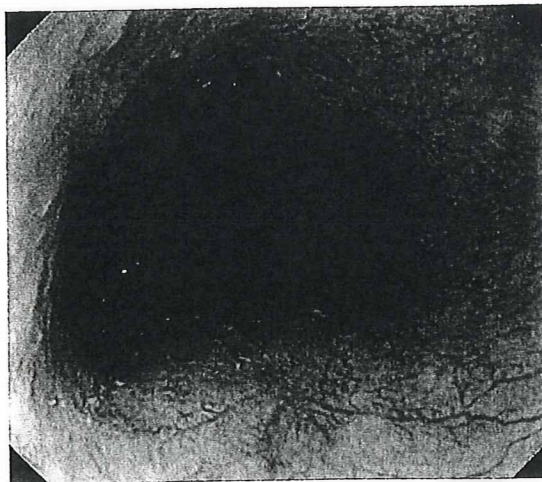


図1 食道表在癌 0-IIc 白色光
中部食道左壁を中心に半周に及ぶ発赤をした浅い陥凹性病変を認める。

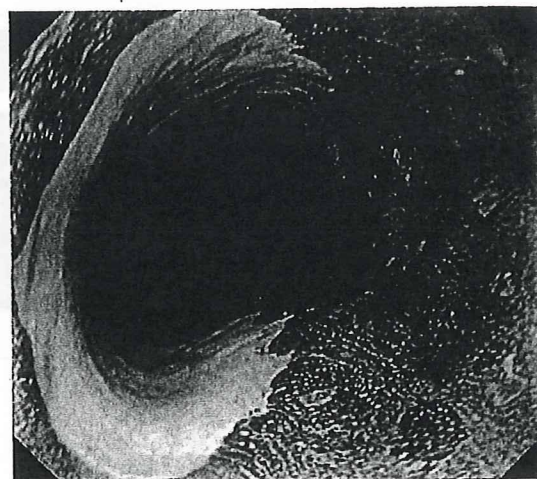


図2 食道表在癌 0-IIc ヨード染色
発赤陥凹性病変に一致してヨード不染像を呈する。

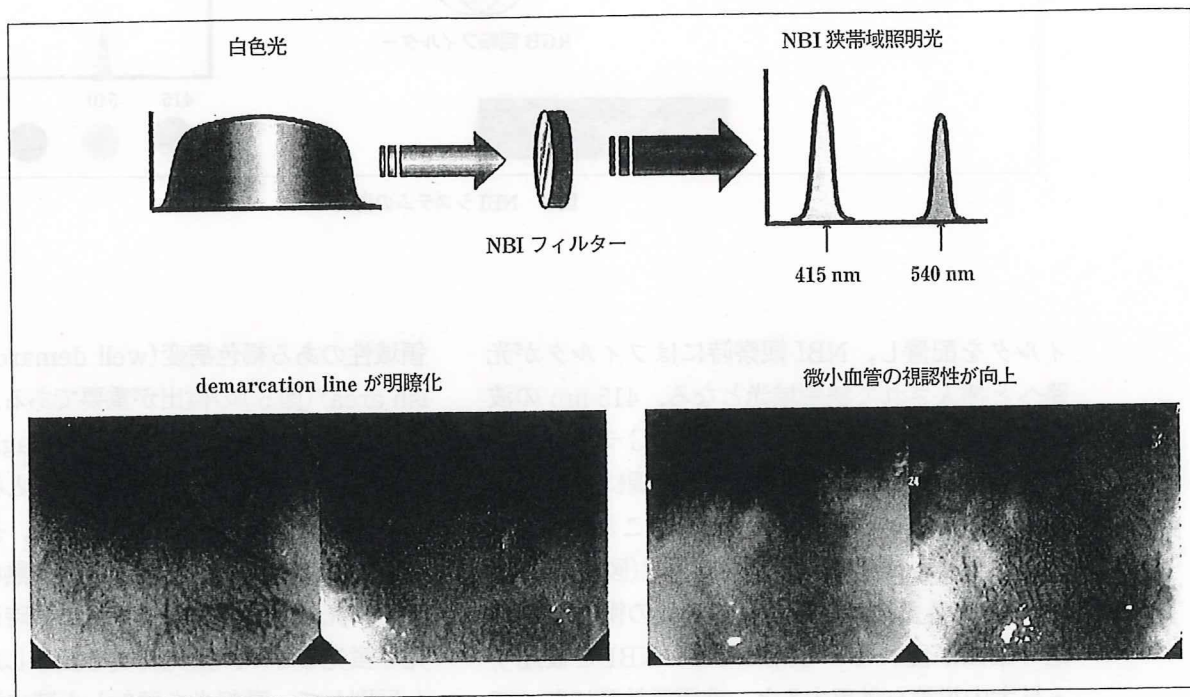


図3 NBIフィルター特性

2. 新しい内視鏡診断

1) 画像強調内視鏡

i) Narrow band imaging (NBI)

NBIは観察光の分光特性を利用して粘膜表面の微細血管構像の視認性を向上させる光学的画像強調機能である。光は、生体組織に照射されると、

一部は表面で反射され、残りの光は組織に吸収される。ヘモグロビンが415 nm と540 nm の波長を強く吸収することを利用し(図3), NBI システムでは415 nm と540 nm を狭帯域照明光として採用している。キセノンランプと Red-Green-Blue (RGB) 回転フィルタとの間にNBI用光学フ

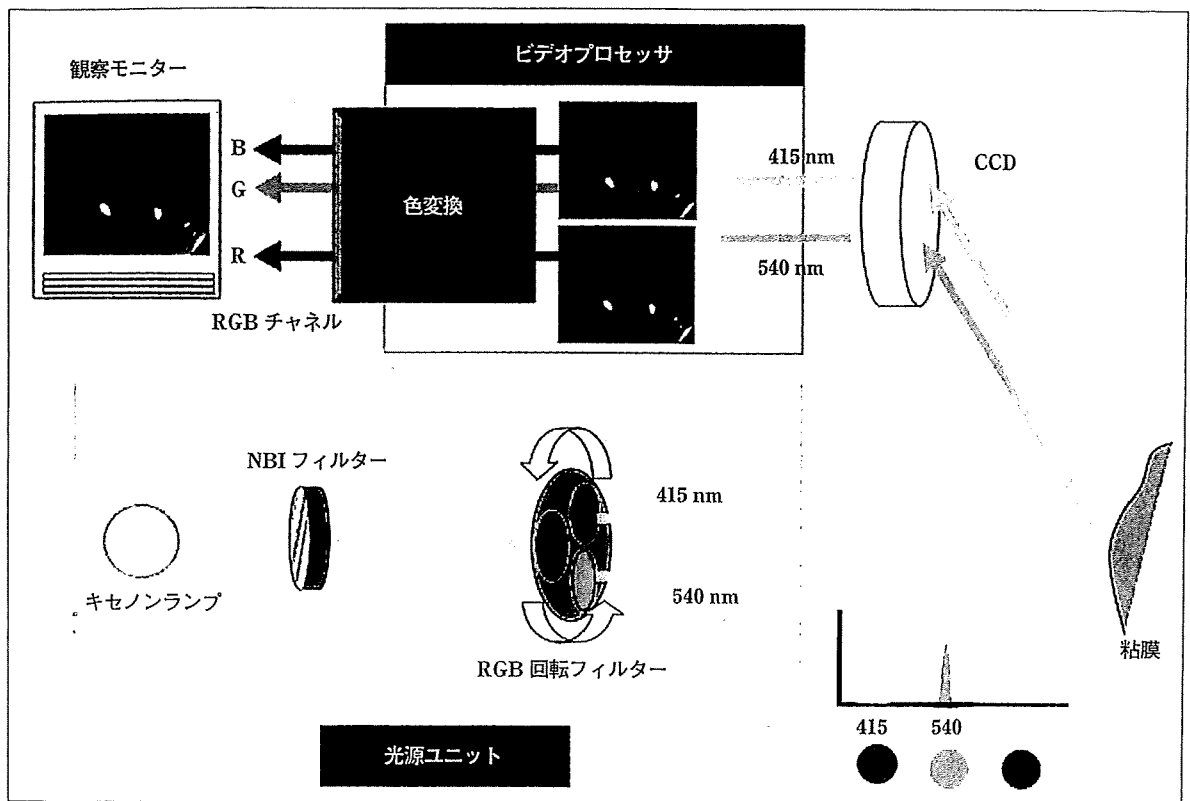


図4 NBIシステムの構成

フィルタを配置し、NBI 観察時にはフィルタが光路へと挿入されて狭帯域光となる。415 nm の波長域で得られた映像をモニタの B, G チャンネルに割り当てることで表層血管を茶色調に、540 nm の映像を R チャンネルに割り当てることで深層血管をシアン系の色調に再現している⁷⁾(図 4)。

NBI の最大の特徴は、臓器表面の微細血管構造の描出が優れている点である。NBI と後述する拡大内視鏡を併用すると、非腫瘍粘膜においても樹枝状血管網から垂直に立ち上がる上皮乳頭内ループ状血管 (IPCL : intraepithelial papillary capillary loop) を容易に視認できる⁸⁾。井上らは食道癌では IPCL が形態学的に変化することを明らかにしたが、これまでの白色光ではその視認性が困難であった。しかし、NBI の登場によってその視認性は飛躍的に向上し、その重要性が再認識されている。

NBI による食道表在癌の拾い上げ診断では、

領域性のある褐色病変 (well demarcated brownish area) (図 5) の検出が重要である。

ii) AFI : autofluorescence Imaging

物質に光 (励起光) が照射されると物質を構成する分子は励起状態となる。その後、基底状態に戻る際にエネルギーの一部を振動や熱に変換し、残りを “光” として放出する。この時に放出される光を蛍光と呼ぶ。蛍光物質を投与した場合の蛍光と区別して、励起光を照射した時に消化管壁そのものから発生する蛍光を自家蛍光と呼ぶ。消化管壁からの自家蛍光を捉え、画像化するのが AFI である (図 6)。

消化管壁には、さまざまな内因性蛍光物質が存在するが、主に粘膜下層に存在するコラーゲンが蛍光に関与すると報告されている⁹⁾。正常食道粘膜は明るい緑色調に描出され、腫瘍や炎症の存在する部位は、核の N/C 比の増大や腺管密度の増大が励起光や自家蛍光の反射・錯乱を促進するた

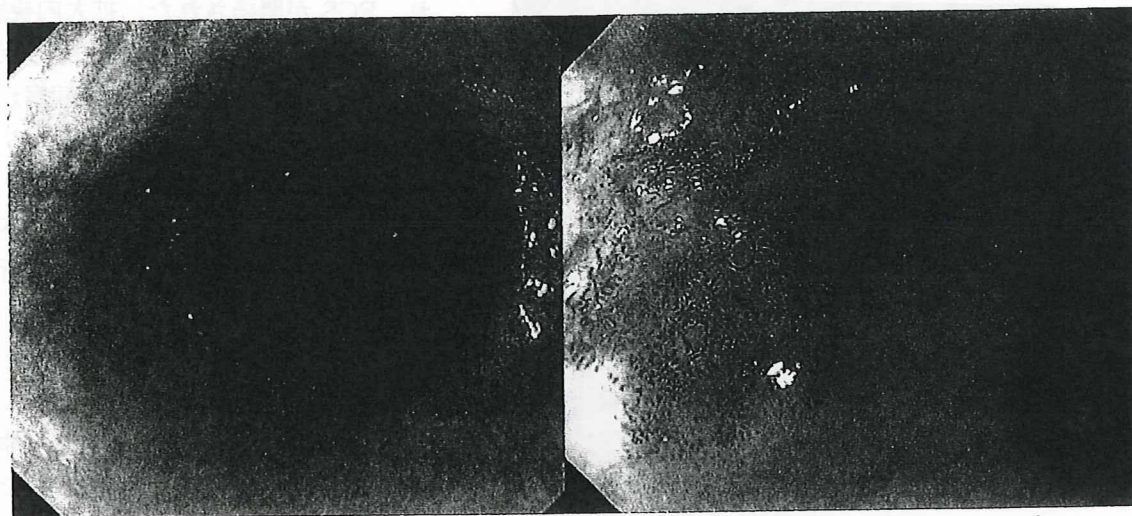


図5 食道表在癌 0-IIc NBI
境界明瞭な brownish area を認める。

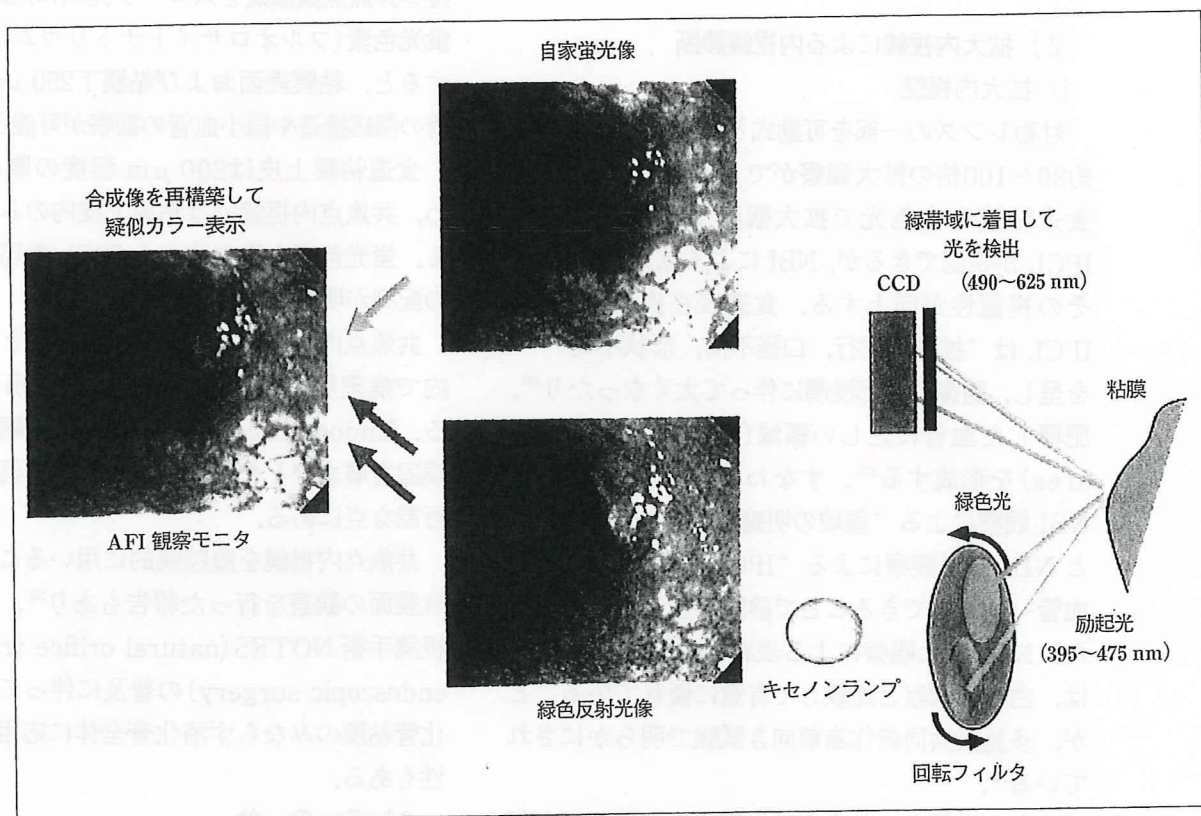


図6 AFIシステムの構成
(大阪府立成人病センター消化器内科 上堂文也先生より供与)

め、自家蛍光強度が低下してマゼンダ色調を呈する
ると考えられている(図7)。AFIはその色調の
変化により表在性の腫瘍病変の拾い上げに優れて

いるが、偽陽性も多いのが課題である¹⁰⁾。

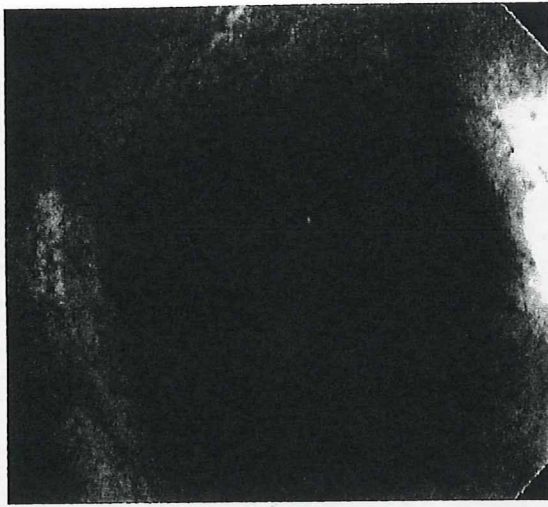


図7 食道表在癌 0-IIc AFI
(大阪府立成人病センター消化器内科 上堂文也先生より供与)
正常組織は緑色調に、病変組織はマゼンダ色調に表示される。

2) 拡大内視鏡による内視鏡診断

i) 拡大内視鏡

対物レンズの一部を可動式とすることによって約80~100倍の拡大観察ができるようになった。食道粘膜を白色光で拡大観察すると、前述のIPCLが視認できるが、NBIによる拡大観察では、その視認性が向上する。食道表在癌において、IPCLは“拡張、蛇行、口径不同、形状不均一”¹¹⁾を呈し、腫瘍の深部浸潤に伴って太くなったり¹²⁾、肥厚した血管に乏しい領域(AVA: avascular area)を形成する¹³⁾。すなわち、食道表在癌は、NBI観察による“領域の明瞭な brownish area”とNBI拡大観察による“IPCLが変化した異型血管”が視認できることで診断できるようになった。NBI拡大観察による表在性食道癌の診断能は、白色光観察と比較して有意に優れていることが、多施設共同無作為前向き試験で明らかにされている¹⁴⁾。

また、有馬ら、井上らは食道内の血管異型が組織学的異型度と相関しており¹⁵⁾¹⁶⁾、癌の深達度診断にも有用であると報告している¹⁷⁾¹⁸⁾。

ii) Endo-cytoscopy system : ECS

新たな診断法として、生体内の生きた細胞観察による“仮想生検(virtual histology)”が想起さ

れ、ECSが開発された。拡大内視鏡による拡大観察では最大80~100倍まで拡大が可能であるが、ECSでは最大1,100倍の観察が可能である。メチレンブルーによる染色を加えることで、細胞核が観察可能になり、内視鏡観察中に細胞診に匹敵する組織学的診断ができることが期待されている¹⁹⁾(図8)。しかし、病変の垂直断面の情報である従来の病理組織診断とは異なり、ECS画像は病変表層の水平方向の情報であるため、その臨床応用にはまだ検討が必要である。これまで、ECSは食道扁平上皮癌における癌部・非癌部の鑑別²⁰⁾や1mm微小癌の描出²¹⁾にも有用であると報告されている。

iii) Confocal Endomicroscopy : 共焦点内視鏡

光学顕微鏡に近い倍率である約500倍の拡大能を持つ共焦点顕微鏡をスコープ先端に内蔵している。蛍光色素(フルオロサイトナトリウム)を静脈投与すると、粘膜表面および粘膜下250 μ mまでの腺管の微細構造や微小血管の観察が可能となる²²⁾。

食道粘膜上皮は200 μ m程度の厚みがあるため、共焦点内視鏡では粘膜上皮内のみが観察される。蛍光色素を投与するとIPCLや扁平上皮細胞の配列が明瞭に描出される。

共焦点内視鏡はEndocytoscopyと同様に生体内で病理組織に匹敵する画像の描出が可能である。Endocytoscopyとの違いは、観察深度が粘膜固有層までとやや深いことと血管構造の描出が可能なる点にある。

共焦点内視鏡を腹腔鏡的に用いることで肝臓や漿膜面の観察を行った報告もあり²³⁾、経管腔の内視鏡手術NOTES(natural orifice transluminal endoscopic surgery)の普及に伴って、今後は消化管粘膜のみならず消化管全体に应用される可能性もある。

3) その他

i) EG : real time tissue elastography

病変の悪性度と硬度は相関があり、圧力による組織の歪みの差が生じる。これを応用して、表在領域における組織弾性の情報を超音波を用いて可視化し、良悪性診断能を向上させることが期待さ

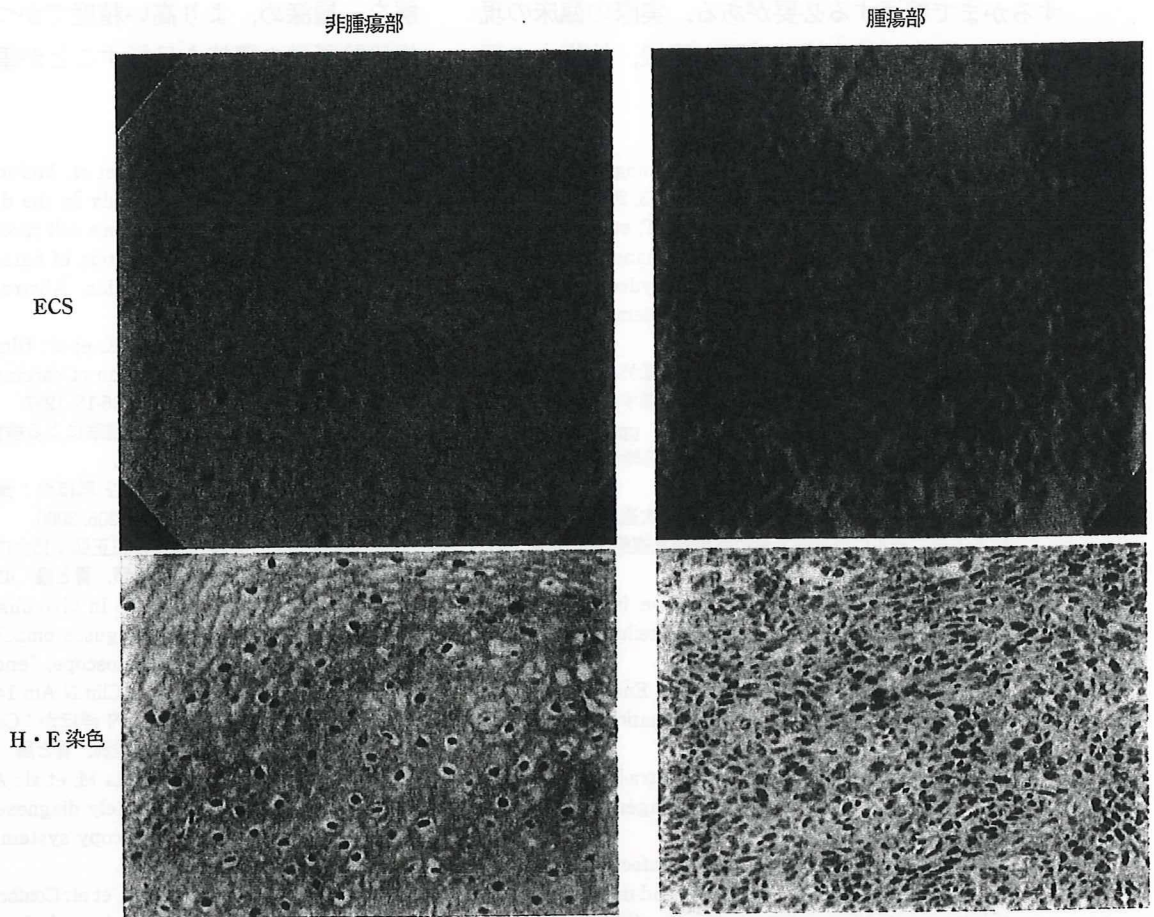


図8 ECSでの細胞観察像と病理組織像

ECS(メチレンブルー染色)では、非腫瘍部では細胞の中央に小型の核が濃染され、腫瘍部では細胞密度の上昇と大小不同の核を認める。

水平断での病理組織像(ヘマトキシリンエオジン染色)でも同様に、非腫瘍部では細胞の中央に小型の核が濃染され、腫瘍部では腫大した大小不同の核を認める。

れている²⁴⁾。

超音波内視鏡下EG(EUS-EG)では、軟らかい組織が赤色～緑色、硬い組織が青色として描出される。消化管癌の深達度診断では、腫瘍の最深部が硬度の変化として認められ、また転移陽性リンパ節は硬く、青色として描出される。

ii) OCT: optical coherence tomography

光の反射(低コヒーレンス干渉)を利用した断層画像を得る技術であり、その分解能は超音波の10倍といわれている。表層に描出される高輝度層は食道では基底層に相当すると推測される。OCTは粘膜表層の観察に限定されるため、深達度診断は困難であるが、粘膜の表面構造は明瞭に視認可

能で Barrett 食道癌の診断を中心に有用性が報告されており²⁵⁾、optical biopsy としての役割が期待される。

終わりに

食道癌の内視鏡診断は、NBI や拡大内視鏡の登場により、これまで構築された白色光による内視鏡診断学を身につけることに加え、新たな技術の習得と理解が求められるようになった。さらに、AFI や ECS、共焦点内視鏡といった新しい診断技術も臨床応用されつつある。これらの技術の目指すところは、早期発見と低侵襲性であることは共通しており、早期発見された病変をいかに治療

するかまで精通する必要がある。実際の臨床の現場では、各々の検査法の原理や器機、技術への理

解を一層深め、より高い精度でかつ低侵襲的な内視鏡診断学の構築を目指すことが重要である。

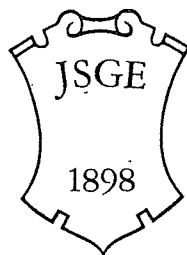
文 献

- 1) Baan R, Straif K, Grosse Y, et al: Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 8: 292-293, 2007.
- 2) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of a flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6(12): 1105-1107, 1997.
- 3) 横山 颯, 加藤抱一, 羽田達正ほか: 食道がん, 頭頸部がんのリスクとアルコール代謝酵素の関連に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告書集, pp347-352, 2001.
- 4) 堅田親利, 武藤 学: 背景因子からみた異時性多発食道癌の長期経過. *胃と腸* 42: 1355-1363, 2007.
- 5) 横山 颯, 大森 泰, 横山徹爾: 大酒家の食道扁平上皮癌におけるアルコール口腔咽頭と胃の多臓器重複癌. *胃と腸* 38: 339-348, 2003.
- 6) Voegeli R: Die Schillersche Jodprobe in Rabmen der oesophagusdiagnostik (Vorhaufige Mitteilung) *pract. Otorino-laryng* 28: 230-239, 1966.
- 7) Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, et al: Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. *Opt Rev* 10: 211-215, 2003.
- 8) Inoue H, Honda T, Yoshida T, et al: Ultra-high magnification endoscopy of the normal esophageal mucosa. *Dig Endosc* 8: 134-138, 1996.
- 9) Dacosta, RS, Lilge L, Kost J, et al: Confocal fluorescence microscopy, microspectrofluorimetry and modeling studies of laser induced fluorescence endoscopy (LIFE) of human colon tissue. *SPIE* 2975: 98-107, 1997.
- 10) Curvers WL, Singh R, Song LM, et al: Endoscopic trimodal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multicenter feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 57: 167-172, 2008.
- 11) Inoue H, Honda T, Nagai K, et al: Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma in situ of the esophagus. *Dig Endosc* 9: 16-18, 1997.
- 12) Inoue H: Magnification endoscopy in the esophagus and stomach. *Dig Endosc* 13: S40-41, 2001.
- 13) 有馬美和子: 拡大内視鏡は食道癌の内視鏡診断をどのように変えたか. *Modern Physician* 24: 35-39, 2004.
- 14) Muto M, Saito Y, Saito D, et al: Multicenter prospective randomized controlled study on the detection and diagnosis of superficial squamous cell carcinoma by back-to-back endoscopic examination of narrow band imaging and white light observation. Abstract 609. *Digestive Disease Week*, 2007.
- 15) Inoue H, Honda T, Nagai K, et al: Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma in situ of the esophagus. *Dig Endosc* 9: 16-18, 1997.
- 16) 有馬秀明: 食道粘膜の拡大観察による検討. *Gastroenterol Endosc* 40: 1125-1137, 1998.
- 17) 井上晴洋, 加賀まこと, 菅谷 聡ほか: 食道表在癌深達度診断の進歩. *胃と腸* 41: 197-205, 2006.
- 18) 有馬美和子, 有馬秀明, 多田正弘: 拡大内視鏡による分類表 (1) 食道 (2) 微細血管分類. *胃と腸* 42: 589-595, 2007.
- 19) Inoue H, Kazawa Y, et al: In vivo observation of living cancer cells in the esophagus, stomach and colon using catheter-type contact endoscope, "endo-cytoscopy system". *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14: 589-594, 2004.
- 20) 川田研郎, 門馬久美子, 河内 洋ほか: Contact endoscopy が拓く食道コード不染帯の鑑別. *胃と腸* 41: 225-232, 2006.
- 21) Kumagai Y, Takubo K, Iida M, et al: A tiny esophageal cancer which was accurately diagnosed by magnifying endoscopy and End-cytoscopy system report of a case. *Esophagus* 4: 173-176, 2007.
- 22) Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al: Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasia and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 127: 706-713, 2004.
- 23) Goetz M, Kiesslich R, Dienes H, et al: in vivo confocal laser endomicroscopy of the human liver: a novel method for assessing liver microarchitecture in real time. *Endoscopy* 40: 554-562, 2008.
- 24) Saftoiu A, Vilman P: Endoscopic ultrasound elastography-a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J.Gastrointest. Liver Dis* 15: 161-165, 2006.
- 25) Isenberg G, Sivak MV Jr, Chak A, et al: Accuracy of endoscopic coherence tomography in the detection of dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective, double blinded study. *Gastrointest Endosc* 62: 825-831, 2005.

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—

武藤 学 森田 周子 千葉 勉

日本消化器病学会雑誌
第106巻 第9号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

総説

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—

武藤 学 森田 周子 千葉 勉¹⁾

要旨：中・下咽頭癌の多くは，進行癌で発見されるために予後不良であるばかりでなく，呼吸・嚥下・発声など重要な機能を損なう可能性があり，早期発見が望まれていたが，これまでの技術では早期発見は困難とされてきた。一方，field cancerization 現象から，食道癌との重複が多く，消化器科にとっても中・下咽頭癌の存在は治療方針や予後に大きく影響するため，診療上無視できない。21世紀になりNBI内視鏡が開発され，中・下咽頭癌の早期発見が可能になった。そのため，低侵襲治療として全身麻酔下での中・下咽頭表在癌の内視鏡切除が開発された。中・下咽頭領域に関する診療は，ここ5年足らずで劇的な進歩を遂げ，大きく変わろうとしている。

索引用語：中咽頭癌，下咽頭癌，表在癌，NBI，早期発見

はじめに

中・下咽頭領域は，耳鼻咽喉科の診療領域であり，これまで消化器科医の関与がクローズアップされることはあまりなかったのは事実である。しかし，field cancerization 現象¹⁾の概念から，咽頭・喉頭部と食道の扁平上皮癌は高頻度に多発・重複することが半世紀前より知られており，それぞれの原発癌においても治療前・後における多発・重複癌のスクリーニング検査の重要性がいわれてきた。また，咽頭・喉頭部と食道の重複癌に対しては，耳鼻咽喉科と消化器科さらには放射線科医を含めた複数科による総合的な治療方針の決定が重要で，耳鼻咽喉科医と消化器科医の密な連携が必要になってきた。

一方，これまで咽頭・喉頭部と食道の扁平上皮癌の多くは進行癌で発見されることが多かったため予後不良の難治癌とされてきたが，近年の

multimodality による治療成績の向上，高危険群の同定や内視鏡診断技術の革新による早期発見の増加などにより，重複癌に対しては，それぞれの原発巣に対する治療戦略のほかに治療の順序などの時間軸を考慮した治療戦略が必要になってきた。さらに根治後の異時性多重癌発生のサーベイランスも重要な課題である。

現在では，中・下咽頭領域の癌をとりまく診断や治療の戦略は，新しい診断技術や治療法の開発により大きく変化したといえる。とくに，これまで発見が困難であった中・下咽頭癌の早期発見が可能になったことで，消化器科医と耳鼻咽喉科医との連携がきわめて重要になってきた。この大きな変化は，わが国における診断技術と治療技術の革新的進歩によってなし得られたものであり，わが国発信の新しい医療技術として世界にひろがっている。

1) 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座

Diagnosis and treatment for superficial cancer in the oropharynx and hypopharynx:

New strategy of early detection and minimally invasive treatment

Manabu MUTO, Shuko MORITA and Tsutomu CHIBA¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Corresponding author: 武藤 学 (mmuto@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

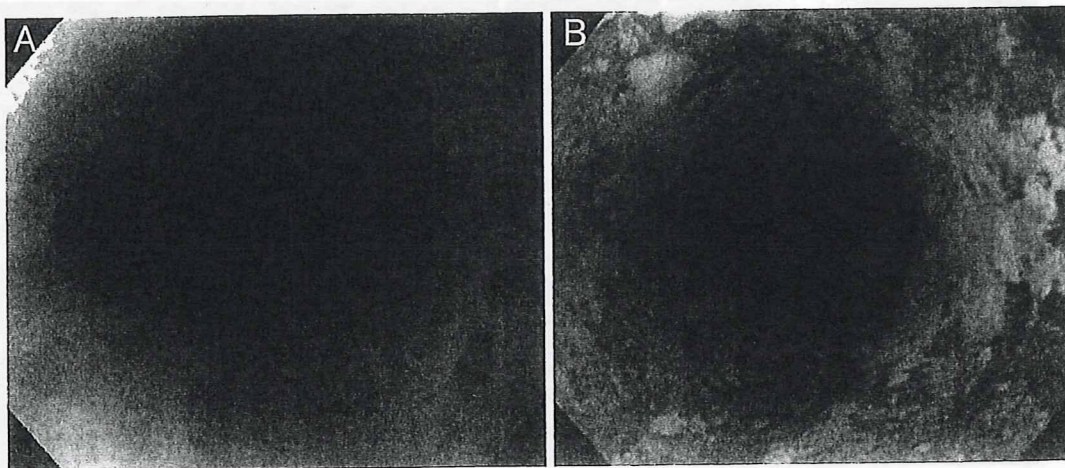


Figure 1. 食道における多発ヨード不染帯 (multiple Lugol-voiding lesions : multiple LVL). 正常食道はヨード色素内視鏡で茶褐色に濃染されるが (A), ALDH2 欠損者が飲酒を続けると multiple LVL を呈する場合が多い (B).

I 疫 学

がんの統計 2008 年 (国立がんセンターがん対策情報センター資料より) によると, わが国における 2002 年の口腔を含めた口腔・咽頭癌の罹患数は 10959 人である²⁾. 部位別の罹患数は, この統計では算出されていないが, 頭頸部癌学会による全国 134 施設の集計 (2003 年) では, 全 3219 登録例のうち, 中・下咽頭癌は 577 例 (18%) であった³⁾. 男女比は, 中咽頭癌で 4:1, 下咽頭癌で 14:1 といずれも男性に多い. また, がんの統計 2008 年によると 2006 年の中咽頭癌, 下咽頭癌の死亡数はそれぞれ 707 例, 1237 例で両者を併せると, 全癌の死亡数の 0.6% (1944/329314) に相当する.

一方, 食道癌の罹患数は, がんの統計 2008 年によると, 2002 年では 16233 例で口腔・咽頭癌の約 1.5 倍である²⁾. 2006 年の死亡数は 11345 人 (全癌の 3.4%) で中・下咽頭癌の約 6 倍である. 食道癌の 5 年生存率は 31.6% と胃癌や大腸癌が 60% を超えているのに比較して低いことより, 予後が悪いことが理解できる.

国際的にみると, 北米や欧州での口腔・咽頭癌の罹患率は, 人口 10 万人あたり, それぞれ 13.9 と 21.6 とわが国における罹患率 (6.6) と比較して 2~3 倍も高い⁴⁾. 一方, 食道癌の罹患率は, 北米と欧州が人口 10 万人あたり 6.3 と 6.5 に対し,

わが国は 13.2 と欧米より食道癌の罹患率が約 2 倍高く⁴⁾, 口腔・咽頭領域の癌の罹患率と逆転現象を示している.

組織学的には, 口腔・咽頭癌の多くが扁平上皮癌であるのに対し, 食道癌は扁平上皮癌と腺癌に 2 分される. わが国では食道癌の 93% が扁平上皮癌であるが, 欧米では半数以上がパレット食道を背景とする腺癌である. したがって, わが国における口腔・咽頭・食道領域の多くは扁平上皮癌であり, この領域の診療に携わる立場とすれば field cancerization 現象をよく理解しておく必要がある.

II Field cancerization 現象

喉頭・咽頭部および食道に扁平上皮癌が多発・重複する field cancerization 現象では, 飲酒・喫煙が 2 大危険因子とされてきた. この field cancerization 現象は, 食道では内視鏡的にヨード色素を用いることで多発ヨード不染帯 (multiple Lugol-voiding lesions, multiple LVL) として容易に視認できる (Figure 1)⁵⁾. ヨード不染帯は早期癌をはじめとし, 上皮内癌や high grade intraepithelial neoplasia, 炎症性変化などを含むが, Muto らは頭頸部・食道の重複癌発生には multiple LVL が重要な危険因子であることを明らかにした⁵⁾. 清水らも, ヨード不染帯が散在する scattered type では, 食道癌内視鏡治療後の頭

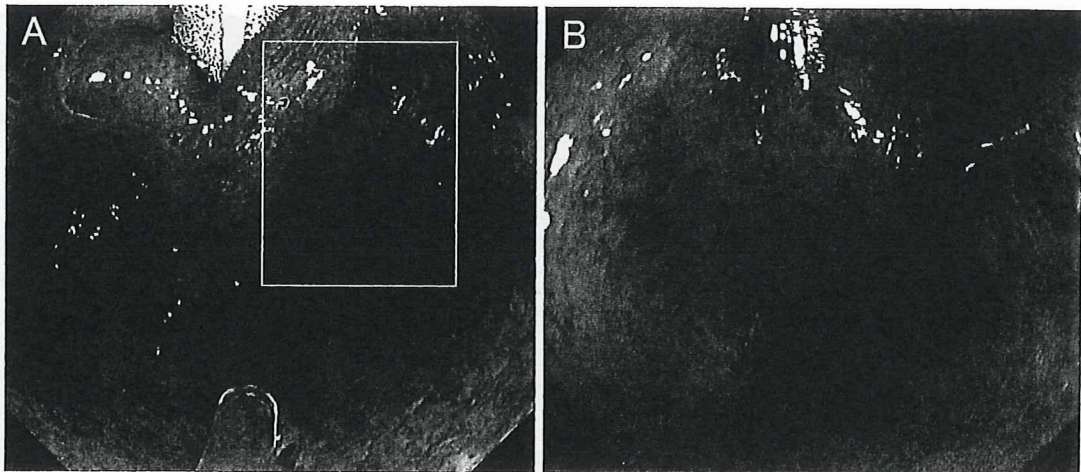


Figure 2. 咽頭領域の multiple LVL A: 全身麻酔下で挿管された状態で1%ヨードを散布すると多発性にヨード不染帯が視認された。 B: 右梨状陥凹に喉頭側には7~8mm 大の大きめの不染帯があり, 上皮内癌の部位である。

頸部癌の発生が多いことを報告している⁶⁾。すなわち, 食道に多発ヨード不染帯がある症例では, 頭頸部領域の重複癌の発生が高いので, 厳重なスクリーニング検査が必要なのである。この multiple LVL は咽頭領域にもみられ (Figure 2A), 咽頭・食道領域に多発性に癌化のポテンシャルがあることが示唆される。

Yokoyama らは, 頭頸部と食道における多重癌の発生には, アルコール代謝酵素のうちアルデヒド脱水素酵素2型 (ALDH2) 欠損が有意な危険因子であることを明らかにした⁷⁾。さらに, Muto らは多重癌発生の母地となる multiple LVL の発生には, やはり ALDH2 欠損が強力な危険因子であることを明らかにした^{8)~10)}。2007年には, 世界保健機構 (WHO) の下部組織である IARC (International Agency for Research of Cancer) は, 「アルコールによる発癌において, ALDH2 欠損によって引き起こされるアルデヒド蓄積が, ALDH2 欠損者における発癌物質である」と認定した¹¹⁾。これにより, ALDH2 欠損により蓄積されるアセトアルデヒドが field cancerization 現象を引き起こす可能性が強く示唆された。Muto らは実際に ALDH2 欠損の癌患者の呼気中には ALDH2 野生型の健常者と比較して高濃度のアセトアルデヒドが排出されることを明らかにしている⁹⁾¹⁰⁾。Yokoyama らは, ALDH2 欠損者の唾液中には

ALDH2 野生型の人に比べて高い濃度のアセトアルデヒドが含まれることを報告した¹²⁾。

これらより, 現在では, Figure 3 のような Field cancerization 現象発生メカニズムが想定されている。

III 中・下咽頭癌の早期発見の重要性

中・下咽頭領域は, 嚥下や呼吸に重要なルートであり, この部位に腫瘍が発生し物理的閉塞や機能障害がおきれば, すぐさま嚥下障害・呼吸障害に結びつく。また, 下咽頭は喉頭と隣接しているため, 呼吸のほかに発声という日常生活に必要な機能も損なわれてしまう。下咽頭の進行癌では, 根治手術として咽頭・喉頭が食道の一部とともに切除されてしまうため, 失声は食道発声などの訓練をしない限り永久的なものになってしまう。更に, 喉頭・咽頭の摘出は大きな皮膚欠損となり美容上の問題も生じる。機能温存のためには放射線照射も有効な治療法であるが, 照射野に入る唾液腺の分泌障害, 喉頭の萎縮, 皮膚の瘢痕拘縮などの患者の QOL を大きく損ねる場合もある。

このように中・下咽頭領域の癌では, 癌自体による障害に加え, たとえ根治治療ができたとしてもさまざまな課題があり, その解決には, より早期の段階で発見して臓器温存・機能温存をはかることが望まれる。

食道ではヨード色素内視鏡の普及により, 内視

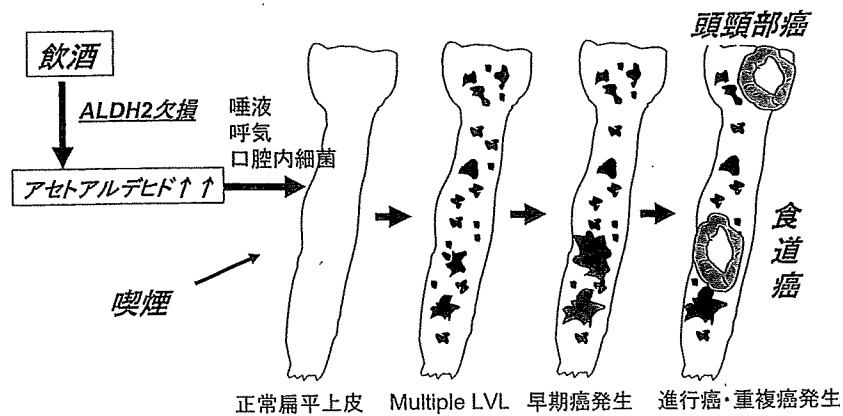


Figure 3. Field cancerization 現象メカニズム (仮説). ALDH2 欠損者では、摂取されたアルコールから産生されるアセトアルデヒドが代謝できずに体内に蓄積し、唾液・呼気または口腔内細菌叢を介して、咽頭・食道粘膜に再曝露され、多発異型上皮→早期癌→進行癌・重複癌へとつながると考えられる。

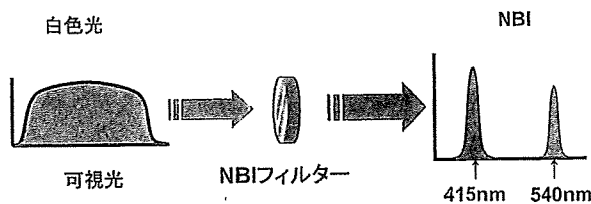


Figure 4. Narrow band imaging (NBI) の原理. ハロゲンランプから発せられた白色光は可視光全体をカバーするが、NBI フィルターによって415nmと540nmの狭帯域光に絞り込まれ、この2波長による画像がモニターに描出される。

鏡的切除の適応となる早期癌の発見が増加し、進行癌でも術前化学療法を加えた外科治療成績の向上により予後の改善が期待できるようになってきた。一方、食道癌の外科治療後の10年以内に発生する2次癌のリスクは、頭頸部癌が34.9%と高きわめて高く¹³⁾、今後予後の改善が見込まれる食道癌症例に対しては、積極的な頭頸部癌のサーベイランスが必要になる。

しかし、これまでのCTやMRIなどの画像診断技術では、中・下咽頭癌の早期発見は困難であった。また、耳鼻咽喉科による中・下咽頭癌のスクリーニング検査が行われることはその頻度からほとんどなく、症状がでてから発見される場合が多かったのが現実である。一方、中・下咽頭領域は、消化器内視鏡検査の際に必ず通過する部位であるが、咽頭反射による患者の苦痛や専門領域

ではないことなどから、消化器科医が咽頭部をくまなく観察することはなかったのも事実である。すなわち、中・下咽頭領域は、これまで十分な観察がされてこなかった部位であるといってもいい領域なのである。

IV 中・下咽頭癌の早期発見のために

永井らは、食道癌患者には高頻度で下咽頭癌をはじめとする頭頸部癌の重複が多いことから、いち早く、通常内視鏡による咽頭・喉頭領域のスクリーニング検査を始めている。その結果、1993年から2002年までの間に下咽頭の表在性癌20病変を発見し、内視鏡治療を行ったと報告している¹⁴⁾。

永井らの報告は画期的な内容であるが、これまでの通常内視鏡観察では、頭頸部領域の表在性癌の視認性がよいとはいえ、より客観的に発見・診断できる診断技術が必要であった。

Mutoらは、前述のように頭頸部癌のハイリスク症例を同定したことより、中・下咽頭領域の癌を早期発見する、より効果的なスクリーニング検査法を模索していた。当時、国立がんセンター東病院では、第2次対がん10カ年計画の中で、オリンパス光学株式会社(現オリンパスメディカルシステムズ社)と共同で、狭帯域内視鏡(Narrow Band Imaging, NBI)の開発を行っていたころから、この技術の中・下咽頭領域の癌の診断に



Figure 5. 右下咽頭の表在性癌 A: 白色光の観察では視認困難である. B: NBIによる観察では境界の明瞭な領域が視認できる. C: NBIによる拡大観察では, 異型血管の増生が視認できる. 全身麻酔下で内視鏡的に切除すると上皮内癌であった.

用できないか1998年より共同研究を開始した。その結果, NBI技術と拡大内視鏡技術を組み合わせることで, これまで発見が困難であった中・下咽頭領域の癌がより明瞭に視認できることを世界に先駆けて発見した¹⁵⁾¹⁶⁾。NBI拡大観察による診断のポイントは, ①領域性のある brownish areaと②拡大観察における異型血管の増生の2点である (Figure 4)¹⁷⁾¹⁸⁾。

現在では, NBI内視鏡技術によって, 消化器科医による中・下咽頭領域の表在性癌の発見が増加しており, ミリ単位の表在性癌までも発見可能になっている。これは, 不可能に近いといわれた中・下咽頭癌の早期発見が簡便でかつ精密に可能になったという点で医学における画期的な大きな進歩であるといえる。

V 狭帯域内視鏡: Narrow Band Imaging (NBI)

NBIに関しては, これまで多くの論文で解説されているので詳しい説明はここでは割愛するが, 基本的な事項のみを解説する。原理に関しては, 開発者の Gono 氏らの論文¹⁹⁾²⁰⁾, Muto らの review²¹⁾²²⁾を参考にしていきたい。

内視鏡機器は, ハロゲンランプから通常観察光である白色光を照射する光源システムと内視鏡ファイバー本体, そして画像を映し出すモニターの3つの構成になっている。NBIは, 赤 (red), 緑 (green), 青 (blue) のRGBフィルターを用いた3バンド面順次照明方式の光源をベースに開

発され, これまでの可視光全域をカバーしていたRGBフィルターの分光透過率特性を20~30nmの狭帯域特性に変更してイメージングを行う方法である。ヘモグロビン吸収波長である415nmで臓器表面を観察すると微細血管構造が明瞭に認識されることより, 415nmの画像をBlueとGreenの2枚の狭帯域フィルター, 540nmの画像をRedの狭帯域フィルターに合わせたものが市販されているNBI光源システムである (Figure 5)。

VI 消化器科領域と耳鼻咽喉科領域の狭間のなかで

このように消化器科による中・下咽頭癌の早期発見が増えるにつれ, 耳鼻咽喉科医との連携の重要性が増してきた。その一方で, 消化器科と耳鼻咽喉科で使用している内視鏡本体ではその径に大きな差があり, 内視鏡先端に装備されているCCD (charge-coupled device) の機能が大きく異なることが問題となった。すなわち, 大きな径であれば高解像度のCCDが装着できるが, 径が小さければ小型のCCDを装着しなくてはならないため必然的に解像度は低くなる。耳鼻咽喉科で使用されている喉頭ファイバーの解像度は, 消化器内視鏡と比較するときわめて低いことが問題となった。とくに, 病変の視認の共有は, 治療方針をたてる上で必要最低限の条件であるが, 消化器科で発見された中・下咽頭の表在癌が, 耳鼻咽喉科の喉頭ファイバーでは視認できないという事態が生まれてしまったのである。

しかし、これは CCD だけの問題ではなく、消化器内視鏡で発見されている病変の多くは NBI で発見されているのに対し、耳鼻咽喉科のファイバーの光源には NBI 機能がないため、視認できなかったのである。

その克服のため、Watanabe らは、耳鼻咽喉科用に開発された NBI 光源を用いて外径 3.2mm の喉頭ファイバー (ENF-V2, オリンパスメディカルシステムズ社) での中・下咽頭癌のスクリーニング検査に関する研究を行い、食道癌 217 症例のなかで 6 病変を発見したと報告している²³⁾。これは、NBI を用いれば、耳鼻科用の細径ファイバーでも中・下咽頭の表在癌が発見できることを示したことになる。更に、Watanabe らは、喉頭ファイバーでの白色光と NBI の診断能の比較検討を行い、NBI が精度、感度ともに優れていることを報告した²⁴⁾。

Ugumori らは、消化器内視鏡で発見された中・下咽頭表在癌を、耳鼻科用喉頭ファイバー (ENF-V2, オリンパスメディカルシステムズ社) でのくらい視認できるかを白色光と NBI で比較検討した²⁵⁾。視認性は、前述の①領域性のある brownish area と②拡大観察における異型血管の増生の 2 点を評価した。その結果、白色光では、領域性は 10% の病変でしか視認できなかったのに対し、NBI に変えるだけで 63% の病変で視認できるようになった。さらに異型血管の視認性は、白色光では 27% の病変のみであったのに対し、NBI では 96% の病変で視認できるようになった。

これらの結果より、耳鼻咽喉科領域でも NBI の有用性が証明され、耳鼻咽喉科用の NBI 光源も市販されるようになった。このことによって、内視鏡の径の太さの違いによる解像度の違いはあるにせよ、耳鼻咽喉科領域でも表在性の癌の発見がなされるようになりつつある。詳細に関しては、林の稿を参照していただきたい。

VII 表在性癌の臨床的標記

中・下咽頭領域の表在性の癌が発見されるにつれ、その臨床的標記に関しても不都合が生じてきた。消化管癌では、癌の壁深達度によって癌の進

行度 (T 分類) が規定されるが、頭頸部癌取り扱い規約や TNM 分類では、壁深達度による T 分類はなく、表面的な広がりだけで T 分類が規定される。すなわち T1 は大きさ 2cm 以下、T2 は大きさ 4cm 以下で分けられ、周囲臓器 (食道) に進展すれば T4 となってしまう。

この規約のままですと、表在性の癌であっても、広範囲であれば T の標記数は大きくなり、食道に表層進展していれば T4 の標記になり、その臨床的取り扱いはもとより、治療成績などにも影響を与えかねない状況が生まれてしまった。

また、頭頸部表在癌研究会では、壁深達度が上皮下層までとどまるものでリンパ節転移の有無は問わないものを表在癌と標記することを提唱しているが、癌取り扱い規約では早期癌や表在癌の定義もまだなく、TNM 分類との整合性もとの必要性がある。さらに病理学的にもまだ検討すべき余地が沢山ある分野であるので、共通した取り扱い規準や標記が早急に整備されることを期待している。詳細に関しては、藤井の稿を参照していただきたい。

VIII 早期発見から低侵襲治療に向けて

中・下咽頭癌の標準治療は、これまで外科手術または (化学) 放射線療法であった。しかし、表在性の癌の発見が可能になったことで、より低侵襲な治療として全身麻酔下での内視鏡切除が可能になった¹⁶⁾。ただし、消化管領域の早期癌であれば、内視鏡治療が標準治療として普及しているが、中・下咽頭領域の表在癌に対する内視鏡治療は確立しておらず、研究的治療として十分なインフォームドコンセントのもと実施する必要がある。

さらに、本来、耳鼻咽喉科領域でもあるので、耳鼻咽喉科医との十分なコミュニケーションを含めたチーム医療の実践が求められる。それは、治療方針の共有に始まり、治療前、治療中、更に治療後の連携が必要であり、とくに耳鼻咽喉科的な有害事象発生時の迅速・的確なバックアップ体制をつくる必要がある。とくに、治療後の喉頭浮腫による窒息や出血による窒息など、致命的な有害事象が発生する可能性もあり、早期発見し低侵襲治療を行ったにもかかわらず不幸な転帰をとった

ということがないように、慎重に対応すべきである。

筆者らは、頭頸部表在性癌に対する全身麻酔下内視鏡切除に関する耳鼻咽喉科・消化器内科共有のマニュアルを作成し、常に安全・的確にできる体制を構築している。

早期診断に関しては、門馬の稿を参照していただきたい。

IX 総合的な診療を目指して

消化器科、耳鼻咽喉科においてNBI内視鏡が普及してくると、食道癌の治療前検査で重複する中・下咽頭癌が発見されることも増えてくると予想される。遠隔転移を除く食道癌に対しては、進行度に合わせて、内視鏡切除、術前化学療法+外科手術、根治的放射線療法が選択されることになるが、その際、中・下咽頭の表在癌の有無によって、治療方針を熟考する必要がある場合がある。とくに、進行食道癌症例では、術前化学療法や根治的放射線療法が施行されるが、食道の根治的治療後に中・下咽頭癌の消失や再発の確認を怠らないことと、放射線照射野の設定も考慮する必要がある場合があることを念頭に置くべきである。

おわりに—今後の展望

本来耳鼻咽喉科領域である中・下咽頭の表在癌の診断と治療に関しては、消化器科が突破口を開いたといってもいいだろう。しかし、この分野は診断も治療も耳鼻咽喉科領域としても急速に進展してきている。実臨床では、咽頭領域に内視鏡を挿入する機会は、消化器科医が圧倒的に多いのは事実であるため、消化器科医が内視鏡検査をする際に、ハイリスク群を十分に理解し、効果的に中・下咽頭癌を早期発見し、治療を耳鼻咽喉科医にバトンタッチするという流れが多くの場合生まれるのではないかと期待している。

文 献

1) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6; 963-968: 1953

2) 国立がんセンターがん情報センター: がんの統計 '08. http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html

3) Report of head and neck cancer registry of Japan, clinical statistics of registered patients, 2003. *Jpn J Head and Neck Cancer* 33(suppl); 1-96: 2007

4) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 80; 827-841: 1999

5) Muto M, Hironaka S, Nakane M, et al: Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 56; 517-521: 2002

6) Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, et al: Head and neck cancer arising after endoscopic mucosal resection for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 35; 322-326: 2003

7) Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H, et al: Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11; 895-900: 2002

8) Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, et al: Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 47; 256-261: 2000

9) Muto M, Nakane M, Hitomi Y, et al: Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer. *Carcinogenesis* 23; 1759-1765: 2002

10) Muto M, Takahashi M, Ohtsu A, et al: Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region. *Carcinogenesis* 26; 1008-1012: 2005

11) Baan R, Straif K, Grosse Y, et al: Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 8; 292-293: 2007

12) Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, et al: Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res* 32; 1607-1614: 2008

13) Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A: Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 21; 4336-4341: 2003

14) 永井 鑑, 川田研朗, 西蔭徹郎, 他: 下咽頭癌の内視鏡治療. *胃と腸* 38; 331-338: 2003

15) 鶴久森徹, 武藤 学, 海老原敏, 他: 頭頸部が

- んにおける Narrow Band Imaging (NBI) システムを用いた視認性の検討. 頭頸部腫瘍 28; 358:2002
- 16) Muto M, Nakane M, Katada C, et al: Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 101; 1375-1381:2004
- 17) Muto M, Katada C, Sano Y, et al: Narrowband imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in the superficial neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(Suppl); S16-S21:2005
- 18) Muto M, Ugumori T, Sano Y, et al: Narrow band imaging combined with magnified endoscopy for the cancer at the head and neck region. *Dig Endoscopy* 17(Suppl); S23-S24:2005
- 19) Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, et al: Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. *Opt Rev* 10; 1-5:2003
- 20) Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al: Appearance of enhanced tissue feature in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 9; 568-577:2004
- 21) Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, et al: Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 44; 13-25:2009
- 22) Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, et al: Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 (in press)
- 23) Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, et al: Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging. *Laryngoscope* 116; 650-654:2006
- 24) Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, et al: The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138; 446-451:2008
- 25) Ugumori T, Muto M, Hayashi R, et al: Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck* 31; 189-194:2009

〔論文受領, 平成21年8月14日〕
〔受理, 平成21年8月20日〕