

## 手技の解説

### 咽頭癌の内視鏡診断・治療

森田 周子\* 武藤 学\*

#### はじめに

アルコール多飲者、とくに飲酒後にフラッシング反応を呈するアルデヒド脱水素酵素2型ヘテロ欠損者が常習飲酒をすると、field cancerization 現象によって食道および咽頭に多重癌が発生することが明らかになった<sup>1)</sup>。また、ハイリスク群の背景粘膜には多発性のヨード不染帯 (multiple lugol voiding lesions; multiple LVL), いわゆるまだら食道がみられるため<sup>1)</sup>、これら咽頭癌および食道癌のハイリスク群に対して積極的なスクリーニング検査、サーベイランス検査が行われるようになった。

狭帯域内視鏡 (Narrow Band Imaging; NBI) の登場によって、これまで発見が困難であった咽頭癌が早期発見できるようになり<sup>2)</sup>、外科的手術または放射線 (化学) 療法が標準治療<sup>3)</sup>であった頭頸部領域に、臓器および機能温存ができる内視鏡治療が応用されるようになってきた。この流れは、まったく新しい分野であるにもかかわらず急速に消化器科医・耳鼻咽喉科医の臨床のなかに広がっており、この領域の癌の

早期発見の意義が高いことの表れと考えている。

#### I. 咽頭癌の内視鏡診断

##### 1. 基本的な観察方法 (図1)

まず、咽頭を観察する際には、被検者が嘔吐反射を起こさないために、できるだけ内視鏡先端が咽頭壁に接触しないように操作する。また、観察の順番は、筆者らは、硬口蓋→軟口蓋→右扁桃周囲→口蓋垂→左扁桃周囲→中咽頭左側壁→中咽頭後壁→中咽頭右側壁と観察した後、右側から喉頭蓋谷に入り込んで観察し左側の中咽頭側壁の下端を観察、引き続き下咽頭後壁→右梨状陥凹→披裂部→左梨状陥凹と観察していくようにする。

内視鏡挿入の際に舌と軟口蓋が接触し、挿入スペースが確保できない場合があるが、その際には、「アー」と発声させたり、息を吐かせることで、軟口蓋が挙上し挿入しやすくなる。また、この動作で、左右の扁桃および口蓋垂、中咽頭左右側壁と後壁が観察しやすくなるので、困難例には試みるべき操作である。喉頭蓋の前面か

**Key words:** NBI (Narrow Band Imaging), brownish area, 咽頭癌, 内視鏡切除術

Shuko Morita/Manabu Muto

\*京都大学大学院医学研究科消化器病態学講座 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)

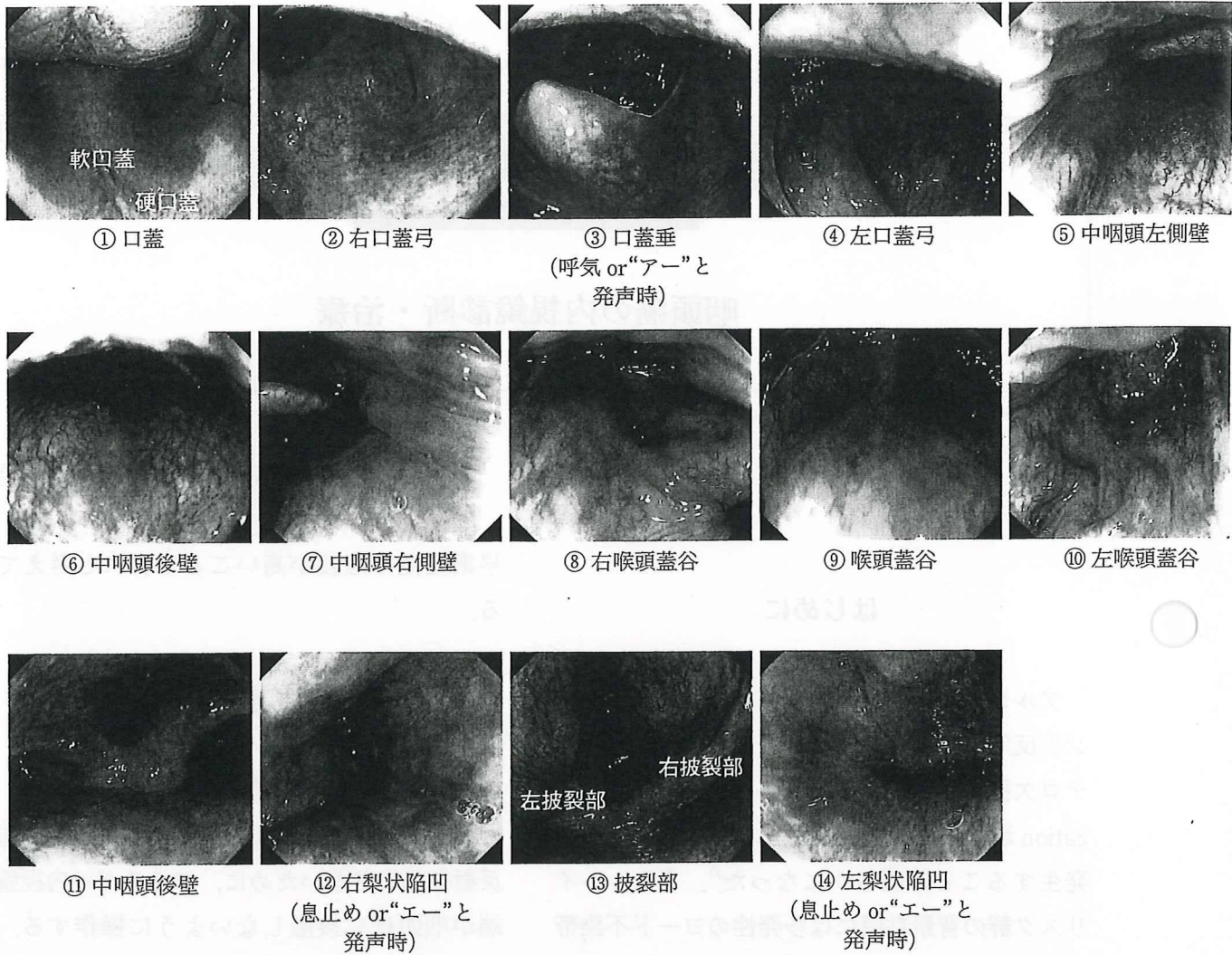


図1 咽頭観察の順序(NBI画像)

硬口蓋→軟口蓋→右口蓋弓→口蓋垂→左口蓋弓→中咽頭左側壁→中咽頭後壁→中咽頭右側壁と観察した後に、右側から喉頭蓋谷に入り込んで観察し、左側の中咽頭側壁の下端を観察、引き続き下咽頭後壁→右梨状陥凹→披裂部→左梨状陥凹と観察する。

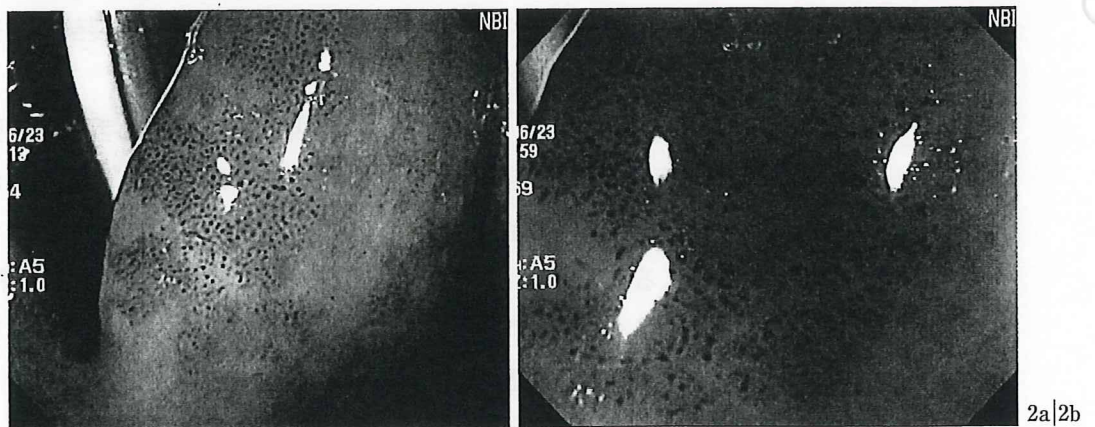


図2 右披裂部の表在癌(NBI画像)

- a : 周囲のやや白色調の粘膜と“明らかな境界を有する” brownish area を認めた場合は癌を疑い、拡大観察を行う。
- b : 拡大観察をすると、背景の非腫瘍部と比較して拡張した異常な血管が密に増生している像が視認でき、癌と内視鏡診断できる。

ら喉頭蓋谷にも病変が発見されることがあるので、見落とさないようにする。中咽頭右側壁を観察した後に、左右の梨状陥凹を観察する際には「エー」と発声させたり、息を止めさせることで梨状陥凹の間隙が開き観察しやすくなる。こういった工夫をすることで、見落としのない観察ができる。

## 2. 内視鏡所見の捉え方

進行した咽頭癌の内視鏡所見は、腫瘤や潰瘍を形成しているので意識して観察さえすれば発見は容易であるが、内視鏡治療の対象になる表在癌は所見に乏しいため白色光による通常観察では発見が難しい場合が多い。また咽頭では、誤嚥のリスクがあるのでヨード散布ができない。したがって、挿入時からNBIで観察することを提唱する。

拾い上げるべきNBI所見は、周囲のやや白色調の粘膜と“明らかな境界を有する”褐色調の領域(brownish area)を有することである(図2a)。この“明らかな境界を有する”色調変化が扁平上皮癌においては重要である<sup>4)</sup>。白色調が強い病変は、内腔側に発育傾向のある、あまり深部浸潤しない癌であることが多い。次に、拡大観察をすると“明らかな境界を有する”brownish areaに加え、背景の非腫瘍部と比較して拡張した異常な血管が密に増生している像が視認できれば、癌の可能性がきわめて高い<sup>2)</sup>(図2b)。

## II. 咽頭癌の治療

### 1. 治療法の選択

咽頭癌の標準治療は外科的手術または放射線(化学)療法である<sup>3)</sup>。しかし、内視鏡治療は臓器・機能温存ができる低侵襲治療であり、QOL向上の観点から新しい治療法として注目されて



図3 切除前の準備

術中は仰臥位で、目にはアイパッチを、顔全体にテガダームを貼付する。気管内チューブは通常のカフ付き気管内チューブを使用して正中固定する。喉頭を傷つけないように彎曲型喉頭鏡を用いて喉頭を展開して、喉頭鏡をアームとテープで固定する。

いる。

本稿では、下咽頭表在癌の内視鏡治療について解説する。

### 2. 内視鏡治療

#### 1) 切除前の準備(図3)

術中の体位は、喉頭へのヨード流入や口角からのヨードのものを軽減させるため仰臥位で行っている。ヨードによる皮膚炎・角膜炎の予防のために、目にはアイパッチを、顔全体にテガダームを貼付する。

気管内チューブはスパイラルチューブではなく、通常のカフ付き気管内チューブを使用することで、チューブがしなることなく喉頭を持ち上げることができ、下咽頭の視野がよくなる。固定は正中固定が望ましいが、固定が不安定になる場合は、病変対側の口角にチューブを固定する。

喉頭を傷つけないように内視鏡で見ながら耳鼻咽喉科医が彎曲型喉頭鏡を用いて喉頭を展開する。喉頭蓋を持ち上げる場合は、喉頭鏡が声



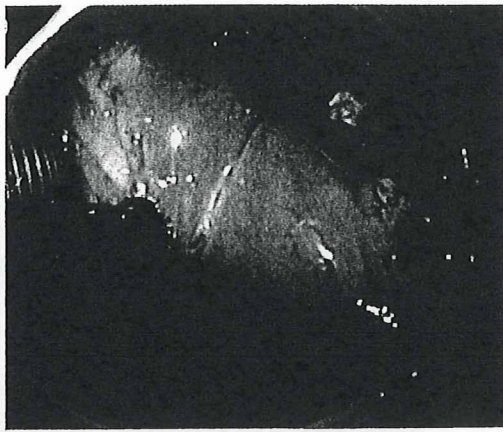


図4 粘膜切開

マーキングの外側を needle knife を使用して Endo-cut 100 W にて粘膜切開する。

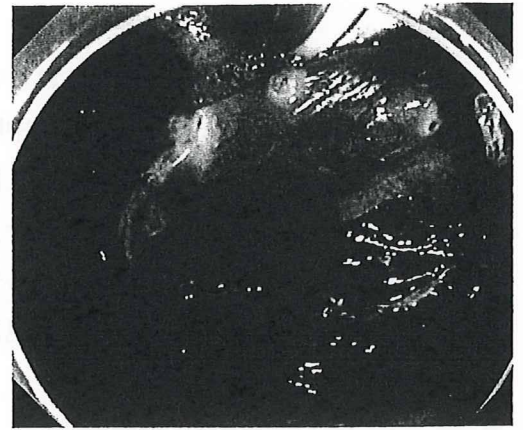


図5 上皮下層の剥離①

上皮下層の剥離するべき層が見えないと安全に剥離を進めることができない。

帯にあたらないように注意して固定位置を決めて、ずれないようにアームとテープで固定する。

#### 2) ヨード散布

通常観察, NBI 観察, NBI 拡大観察の後, 咽喉頭全体に散布チューブにてヨードを散布して病変範囲と多発癌の有無を確認する。ヨード液は化学性炎症を引き起こして喉頭浮腫を起こす原因になるため, 喉頭内に入らないように心がけることと, 食道で用いる濃度の半分(1%以下)が望ましい。

#### 3) マーキング

needle knife (KD-1 L-1, Olympus Medical Systems)で病変の1~2 mm 外側に Forced 凝固 20 W (ICC 200, ERBE)にてマーキングをする。

#### 4) 局 注

23 G 局注針にてエピネフリンを添加した生理食塩水またはグリセオール®を上皮下層に局注して病変を上皮下層から剥離する。

#### 5) 粘膜切開(図4)

マーキングの外側を needle knife を使用して Endo cut 100 W にて粘膜切開する。

#### 6) 剥 離(図5, 6)

局注を追加して上皮下層を十分に膨隆させ, 半透明に見える上皮下層を needle knife にて Endo cut 100 W または Forced 凝固 35 W にて

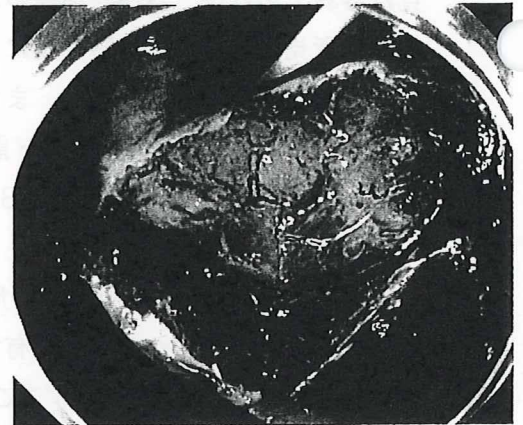


図6 上皮下層の剥離②

視野が十分にとれない場合は, 耳鼻咽喉科医に顕微鏡下喉頭鏡手術用の把持鉗子を経口的に挿入, 病変を持ち上げてもらい視野を良くすると安全で容易に剥離ができる。

剥離する。視野が十分にとれない場合は, 先端透明フードを装着するか, 耳鼻咽喉科医に顕微鏡下喉頭鏡手術用の把持鉗子を経口的に挿入, 病変を持ち上げてもらいながら剥離を進める。

#### 7) 止 血

上皮下層の剥離中に上皮下層の血管が露出した場合は, ディスポーザブル高周波止血鉗子 (FD-410LR, Olympus Medical Systems Corp.) で血管を把持して Soft 凝固 40 W で血管が白色に変色するまで凝固する。その後, 白色に変色

した血管を切除する。

出血をきたした場合は、内視鏡の water jet 機能を用いて水で洗浄しながら出血点を確認して、止血鉗子で出血点を把持する。正しい位置を把持すれば出血が止まる。そのまま Soft 凝固 60 W で血管が白色に変色するまで凝固して止血する。

#### 8) 切除後

切除後には病変の遺残がないかヨードを散布して確認し、必要があれば追加治療をする(追加切除, APC 焼灼術など)。

最後に耳鼻咽喉科医と一緒に喉頭浮腫の有無を確認して、ヨード液の中和剤であるチオ硫酸ナトリウム(デトキソール®)を散布して終了する。

なお喉頭浮腫がある場合は、麻酔科医・耳鼻咽喉科医と相談して、overnight の挿管や気管切開の必要性について検討する。

### 3. 治療後の管理

#### 1) 当日

覚醒後も絶飲食とする。

耳鼻咽喉科医による経鼻ファイバースコープで喉頭浮腫の程度を確認して、喉頭浮腫が高度であればステロイドの投与や再挿管を考慮する。

#### 2) 翌日

消化器内科医によって内視鏡検査を施行し、ヨードによる化学性炎症・出血の有無・喉頭浮腫の程度を確認する。とくに問題がなければ飲水から開始する。

#### 3) 治療後2日目以降

食事はある程度固形物であるほうが嚥下しやすいので、治療後2日目から五分粥・きざみ食を開始し、その後、適宜食上げをして、治療後7日以内に退院している。

#### 4) 退院後

多くの症例は治療後1カ月で潰瘍は癒着化するので、治療1カ月後に癒着化していることと、遺残の有無を確認する。その後は3カ月、6カ月、最終的には半年から1年ごとに多発癌発生を念頭において内視鏡検査を施行する。

### おわりに

咽喉領域には“早期癌”の明確な定義が存在せず、リンパ節転移のリスクも不明であり、内視鏡治療の適応規準もない。しかし、早期発見ができるようになったことで、これまで進行癌で発見され大きな手術を余儀なくされて、声を失っていたり嚥下障害が起きたりしていた患者の QOL と予後が向上することは、臨床的にはきわめて意味のあることである。今後は、症例の集積により標準的な診断規準と治療適応規準ができることが望ましい。

### 文 献

- 1) 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
- 2) Muto, M., Katada, C., Sano, Y., et al. : Narrow band imaging ; A new diagnostic approach to visualize angiogenesis in the superficial neoplasm. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3 ; S16-S20, 2005
- 3) Kraus, D. H., Zelefsky, M. J., Brock, H. A., et al. : Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116 ; 637-641, 1997
- 4) Muto, M., Nakane, M., Katada, C., et al. : Squamous cell carcinoma in situ in oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 101 ; 1375-1381, 2004

## 治療

## 下咽頭表在癌の内視鏡手術

森田 周子\* 武藤 学\*

Shuko MORITA

Manabu MUTO

● Key Words ● 下咽頭, 表在癌, 内視鏡手術, NBI ●

## はじめに

アルコール多飲者・多発ヨード不染例などの咽頭癌ハイリスク群に対する積極的な内視鏡的スクリーニングやサーベイランスの普及, 狭帯域内視鏡 (narrow band imaging: NBI) などの先端的内視鏡機器の開発によって咽頭領域の表在癌が発見されるようになった。NBIが消化器領域の内視鏡技術として開発されてきた経緯より, 消化器内視鏡検査の際に発見される場合が多く, そのため, 消化器領域で普及している内視鏡治療が応用されるようになってきた。

元来咽頭領域には“早期癌”の明確な定義が存在せず, リンパ節転移のリスクも不明であり, 内視鏡による局所治療の適応規準はない。多くの咽頭癌は進行した状態で発見されるため, 現段階の標準治療は外科的手術または放射線 (化学) 療法である。しかし, 内視鏡手術は臓器・機能温存ができる低侵襲治療であり, QOL 向上の観点から新しい治療法として注目されている。

本稿では, 当施設で行っている下咽頭表在癌の内視鏡手術について解説する。

## I. 中・下咽頭癌の表在癌とは?

2007年12月に開催された第2回頭頸部表在癌研究会において, 中・下咽頭の表在性癌に関し, 早期癌・表在癌の用語の定義をあきらかにする試みがなされた。早期癌の定義は, 予後も反映されるので時期尚早であるため, 早期の標記は現時点ではせず, 上皮層まで浸潤している癌を「表在

癌」と定義しようと提案された。

また, 扁平上皮癌が多い食道癌の取り扱い規約に準じ, リンパ節転移の有無は問わないことも盛り込まれた。今後, これらの用語に関しては, 頭頸部癌学会において議論され頭頸部癌取り扱い規約に明記されることを期待する。

## II. 内視鏡手術の適応と説明

## 1. 内視鏡手術の適応

現時点では, 咽頭における早期癌の定義はなく, 内視鏡手術の適応規準も規定されていない。厳密な意味でいうと, 局所治療である内視鏡手術の適応となりうる病変は, リンパ節転移のリスクがないと予想される“上皮内癌”, “high grade intraepithelial dysplasia”, “high grade dysplasia”に限定されるべきであろう。

しかし現状では上皮下へ浸潤していると考えられる症例においても, 低侵襲である内視鏡手術が選択されることもある。この場合は, 術前の説明と切除標本の評価を十分に行うべきである。転移のリスクがどのくらいあるのか? 追加治療は必要なのか? といった課題が未解決であるため慎重な対応が望まれる。今後の症例の蓄積によって, 上皮下への浸潤の程度や脈管侵襲の有無とリンパ節転移のリスクの関係が明らかにされれば内視鏡手術の適応病変もより明確になると期待する。

## 2. インフォームド・コンセント

下咽頭の T1~T2 癌に対する標準治療は (化学) 放射線療法で, これに抵抗性のものは手術が適応になる<sup>1)</sup>。内視鏡手術は標準治療ではないため十分な説明をした上で理解してもらう必要がある。

\* 京都大学医学部消化器内科学教室  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

インフォームド・コンセントに際しては、以下の点を明確にする。

- 1) 全身麻酔下での切除であること。
- 2) 探索的治療であること。他の治療選択地として、放射線照射と外科的切除があることと各々の利点と欠点について。
- 3) 自施設での経験症例数と全国的な実施状況。
- 4) 消化器科，耳鼻咽喉科，麻酔科とのチームで診療にあたること。
- 5) 術中に想定外の病変の大きさや深さが判明した場合は，内視鏡手術を施行せず，日を改めて他の適切な治療に変更する可能性があること。
- 6) 多発病変の頻度（約30%）を説明し，他にも病変があれば一期的に切除する可能性があること。
- 7) 内視鏡手術に伴い想定される合併症は，ヨード液による化学性炎症，ヨード液と処置に伴う喉頭浮腫，出血，誤嚥，肺炎，疼痛，発熱，皮下気腫など。
- 8) 咽喉頭はデリケートな臓器で，処置に伴い喉頭浮腫をきたしやすく，窒息のリスクがあるときは気管切開をする可能性があること。その場合，一時的に失声は余儀なくされるが，誤嚥がなければスピーチカニューレに変更し会話はできるようになり，1週間以内に自然閉鎖する。
- 9) 上皮下浸潤または脈管侵襲があった場合は転移のリスクがあるが，現時点ではそのリスク評価は不明であるため，追加治療は必要か，施行するならどの治療がよいかは明らかではないこと。
- 10) 治療後も多発癌の可能性があるので経過観察は厳重に行う。
- 11) 治療前後の禁酒・禁煙の徹底。

### III. 内視鏡手術の実際

#### 1. 他科との連携

頭頸部癌を扱うにあたって，頭頸部癌の治療経験があり，合併症にも対応可能な頭頸部外科医・耳鼻咽喉科医と，術前診断から治療方針決定・起り得る合併症について密接な連携が不可欠であ



図1 手術手技の体位

体位は臥位で行っている。気管内チューブは経口で挿管を行い，病変対側にチューブを固定する。ヨードによる皮膚炎・角膜炎予防のために，目にアイパッチと顔全体にテガダームを貼付している。

る。

また，気管切開の必要な症例はあらかじめ耳鼻咽喉科医と相談しておく。

#### 2. 内視鏡手術前の準備・検査と前処置

喉頭全体を持ち上げるために喉頭鏡を挿入するが，喉頭鏡は硬性鏡であることから器具圧迫により歯が折れることがある。そこで歯科・口腔外科を受診してあらかじめマウスピースを作製しておく。

全身麻酔で施行するので，心電図・呼吸機能検査や感染症も含めた採血による術前リスク評価や，麻酔科による全身状態の把握と，器具や機器の準備や設置位置の確認が必要である。

治療前日は夕食以降の食事制限，就寝前の下剤内服を行っている。

#### 3. 内視鏡手術

##### 1) 前処置

内視鏡手術当日は麻酔中の失禁を考慮してグリセリン浣腸を行う。また絶食になっているので，必要な補液を行う。抗生物質の予防投与は行っていない。

##### 2) 体位（図1）

術中の体位は，喉頭へのヨード流入による喉頭浮腫や粘膜炎，口角からのヨードのもれによる色



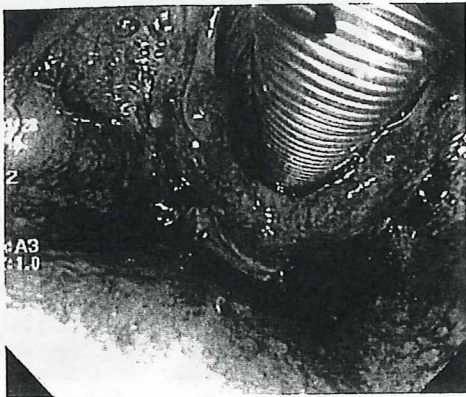


図2 気管内チューブと視野1  
気管内チューブはスパイラルチューブを使用すると、チューブがしなり視野が悪い。

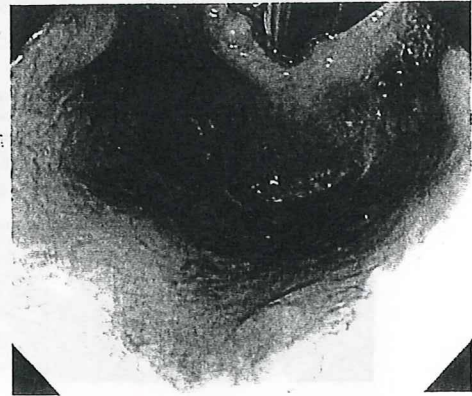


図3 気管内チューブと視野2  
通常のカフ付き気管内チューブを使用することで、チューブがしなることなく喉頭を持ち上げることができ、視野が良くなる。

素沈着を軽減させるため、仰臥位で行っている。

### 3) 気管内チューブ固定

気管内チューブは経口で挿管を行う。耳鼻咽喉科領域の手術では、強い屈曲による内腔狭窄を避けるために気管内チューブはスパイラルチューブを使用することが多いが、咽頭の内視鏡治療時には通常のカフ付き気管内チューブを使用することで、チューブがしなることなく喉頭を持ち上げることができ、視野が良くなる(図2, 3)。固定は正中固定が望ましいが、固定が不安定になる場合は、病変側の口角にチューブを固定すると咽頭内での操作がしにくくなるので、病変対側の口角にチューブを固定する。

### 4) 喉頭展開

喉頭を傷つけないように内視鏡でみながら、熟練した耳鼻咽喉科医師が彎曲型喉頭鏡を用いて喉頭を展開する。喉頭蓋を持ち上げる場合は、喉頭鏡が声帯にあたらないように注意して固定位置を決めて、固定位置が決まればずれないようにアームとテープで固定する。

### 5) ヨードによる皮膚炎・角膜炎予防(図1)

ヨードが皮膚にかかったり目に入ると、皮膚炎・角膜炎をおこす。そこで予防のために目にはアイパッチを、顔全体にテガダームを貼付している。

### 6) 実際の手技

#### ①EMR

ここではソフトフード(NAJ-296, Olympus社)

を用いた吸引法を説明する。

- 1) ヨード染色で病変範囲を確認する。吸引法で行う場合、マーキングによる組織の熱損傷があると吸引時に粘膜が裂けてしまうので、マーキングは行っていない。
- 2) 23 G局注針にてエピネフリンを添加した生理食塩水またはグリセオールを上皮下層に局注して病変を上皮下層から剝離する。穿刺による粘膜損傷部が吸引時に裂けるので、病変辺縁に局注する。
- 3) フード内に粘膜を吸引してあらかじめフード内に装着しておいたスネアで絞扼し、通電して切除する。

#### ②ESD

##### a. マーキング(図4)

通常観察, NBI下観察, NBI拡大内視鏡観察の後, 散布チューブにてヨードを散布して病変範囲を確定する。この時に中下咽頭全域にヨード液を撒布して多発病変の有無も検索する。ヨード液は化学性炎症の軽減のため食道で用いる半分の濃度(1%程度)が望ましい。

Needle knife (KD-1L-1, Olympus Medical Systems) で病変の1~2 mm外側に forced 20W凝固 (ICC 200, ERBE) にてマーキングをする。

##### b. 局注

23 G局注針にてエピネフリンを添加した生理食塩水またはグリセオールを上皮下層に局注して病変を上皮下層から剝離する。





図4 マーキング

病変の1~2mm外側に, forced 20W凝固 (ICC 200, ERBE) にてマーキングをする。



図5 粘膜切開

上皮下層に局注したあと, マーキングの外側を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W にて粘膜切開する。

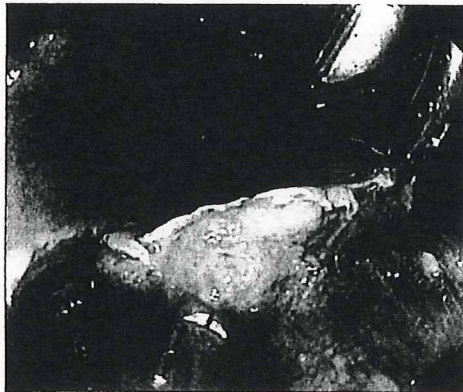


図6 粘膜剥離1

全周切開が終了すると, 半透明の上皮下層を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W または forced 35W 凝固にて剥離する。

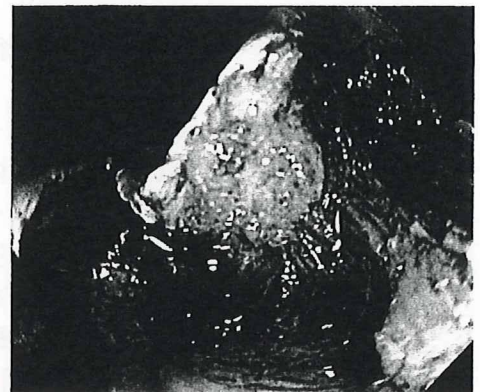


図7 粘膜剥離2

視野が十分にとれない場合は, 耳鼻咽喉科医師の介助で顕微鏡下喉頭鏡手術用の把持鉗子を経口的に挿入してもらい, 把持鉗子で病変を持ち上げてもらいながら剥離をすすめる。

#### c. 粘膜切開 (図5)

マーキングの外側を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W にて粘膜切開する。

#### d. 剥離 (図6, 7)

全周切開が終了すると, 局注を追加して上皮下層を十分に膨隆させ, 半透明に見える上皮下層を Needle knife を使用して ENDO-CUT 100W または forced 35W 凝固にて剥離する。局注液が十分に含まれた上皮下層は半透明な層として認識できるので, この層を剥離する。視野が十分にとれない場合は, 先端透明フードを装着するか, 耳鼻咽喉科医師の介助で顕微鏡下喉頭鏡手術用の把持鉗子を経口的に挿入してもらい, 把持鉗子で病変を持ち上げてもらいながら剥離をすすめる。

#### e. 止血

上皮下層の剥離中に上皮下層の血管が露出した場合は, 止血鉗子 (Coagulatorsper, FD-410LR, Olympus 社) で血管を把持して soft 40W 凝固で血管が白色に変色するまで凝固する。その後, 白色に変色した血管を切除する。

出血をきたした場合は, 内視鏡の water jet 機能で水で洗浄しながら出血点を確認して, 止血鉗子で出血点を把持する。正しい位置を把持すれば出血が止まる。そのまま soft 60W 凝固で血管が白色に変色するまで凝固して止血する。

#### f. 切除後

病変の遺残がないかヨードを撒布して, 必要が

あれば追加治療をする（再切除，APC 焼灼術など）。

粘膜欠損部から出血を認めた場合は止血鉗子で止血する。

最後に耳鼻咽喉科医と一緒に喉頭浮腫の有無を確認して，ルゴール液の中和剤であるチオ硫酸ナトリウム（デトキソール®）を撒布して終了する。

なお，喉頭浮腫があり抜管のリスクが高い場合は，麻酔科医と耳鼻咽喉科医と相談して，overnight の挿管や気管切開の必要性について検討する。

#### 7) 術後管理

##### ①当日

覚醒後も絶飲食とする。

耳鼻咽喉科医による経鼻ファイバーで喉頭浮腫の程度を確認して，喉頭浮腫が高度であればステロイドの投与や再挿管を考慮する。

##### ②翌日

消化器内科医によって内視鏡検査を施行し，コードによる化学性炎症・出血の有無・喉頭浮腫

の程度を確認する。特に問題がなければ飲水から開始する。疼痛が強ければNSAIDsなどの鎮痛薬を使用する。

##### ③術後2日目以降

食事はある程度固形物である方が嚥下しやすいので，術後2日目から5分粥・きざみ食を開始し，その後適宜食上げをして，切除後7日以内に退院している。

##### 8) 退院後

多くの症例では切除後1カ月で潰瘍は癒着化するので，内視鏡手術後1カ月後に癒着化していることと遺残の有無を確認する。その後は3カ月，6カ月，最終的には半年から1年ごとに多発癌発生を念頭に入れて内視鏡検査を施行する。

#### 文 献

- 1) Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, et al : Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Otolaryngol Head Neck Surg 116 : 637-641, 1997.

\* \* \*

#### 訂正

本誌 24 卷 12 号 (2008 年 12 月号)，連載/症例をどうみよのかの論文中 (1887 ページの著者名，2 段目一番左) の河口幸江先生のふりがなに間違いがございましたので，以下のごとく訂正いたします。

河口幸江 → 河口幸江  
Yukie KAWAGUCHI Sachie KAWAGUCHI

# 《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

角川康夫 福田隆浩\*

## 要 旨

- 造血幹細胞移植後に発生する消化管合併症に対し、内視鏡検査が施行されることは少なくないが、その主たる目的は肉眼的診断ではなく、得られた生検標本による病理組織学的診断にあった。
- 文献学的には、その診断は直腸や十二指腸に限定した生検標本で十分との論調もみられるが、これにはいくつかの問題点が潜んでいる。
- 本稿では、造血幹細胞移植症例に行う内視鏡検査における肉眼的診断の重要性につき、自験例をもとに紹介する。
- また、近年注目を集めているカプセル内視鏡検査が、造血幹細胞移植の分野で果たすべき役割についても言及する。

## はじめに○

造血幹細胞移植は、血液悪性疾患の根治的治療法として、治療成績の向上に大きく寄与している。しかしながら、この治療法はきわめて毒性が強く、致死的となることも少なくない。

消化管は造血幹細胞移植後の合併症が起りやすい臓器であり、水様性下痢、腹痛、嘔気、嘔吐等の多彩な症状を呈する。鑑別疾患としては、抗癌剤による腸管粘膜障害、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD)、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) などのウイルス感染症、血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA)、偽膜性腸炎などの細菌性腸炎、カンジダなどの真菌性腸炎等があげられる<sup>1)</sup>。とく

に、消化管 GVHD と消化管 CMV 感染症は致死的であり、かつ治療方法が相反するため、正確な診断が要求される。しかしながら、両者の鑑別のための肉眼的診断については、これまで十分に解明されておらず、結局のところ生検組織による病理学的診断に頼らざるをえないのが現状である。

当院 (国立がんセンター中央病院) は、病理学的診断と対比した肉眼的診断学の研究を長年にわたって行ってきた。そこで今回、造血幹細胞移植症例に行う内視鏡検査における肉眼的診断と、踏まえておくべき基本的事項につき、当院のデータをもとに紹介する。

## 消化管 GVHD○

GVHD とは、ドナーリンパ球が宿主である患者の組織適合抗原を非自己と認識し、免疫学的に攻撃する反応であり、消化管は標的臓器の一つであ

\* Y. Kakugawa: 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診開発研究部、内視鏡部 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1); T. Fukuda: 国立がんセンター中央病院幹細胞移植科。



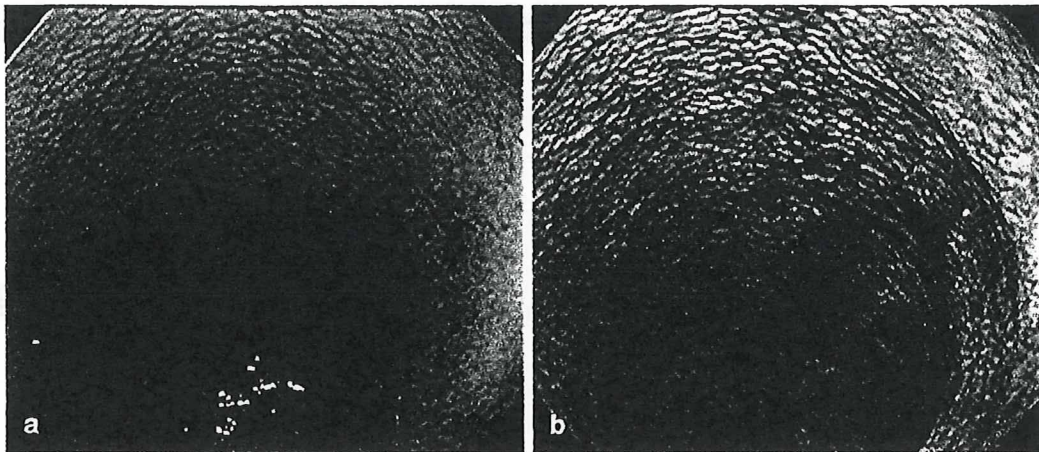


Fig. 1. 亀甲状粘膜模様(粗造粘膜)

- a : 通常観察像. 大腸内腔にびまん性に亀甲状粘膜模様が観察される.
- b : indigocarmine 液撒布後. indigocarmine 液の撒布により, 亀甲状粘膜模様がより明瞭に観察される. 生検にて GVHD の診断を得た.

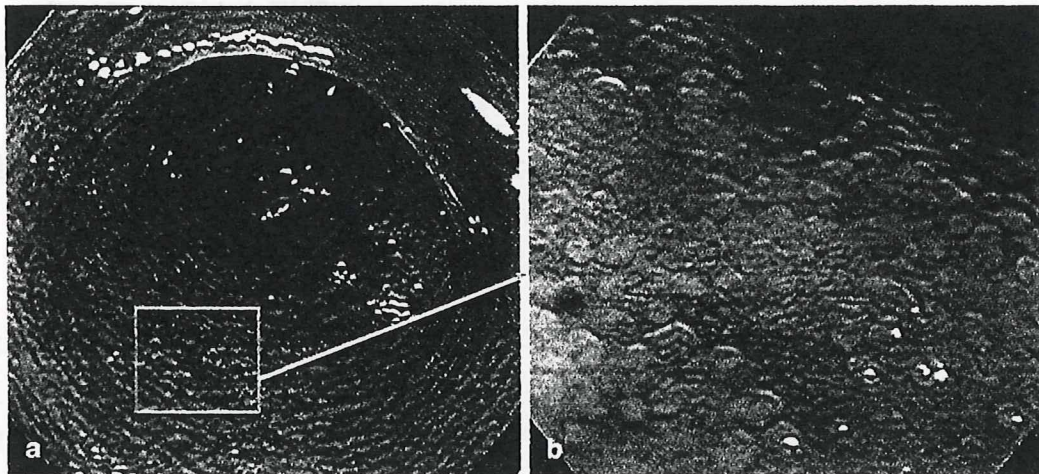


Fig. 2. 絨毛萎縮

- a : indigocarmine 液撒布後. 回腸末端の観察には indigocarmine 液の撒布が欠かせない.
- b : 100 倍拡大観察. 拡大機能を有する内視鏡を用いることで, 丈が低く萎縮した絨毛を明瞭に観察することができる. 生検にて GVHD の診断を得た.

る. 症状は多彩であるが, とくに下痢は消化管 GVHD の重症度に相関する重要な症状である. 内視鏡検査にあたっては, 血小板低値などの特別な理由がない限り, 生検を必ず行う. われわれは, 少なくとも 4~5カ所から生検するようにしている.

### 1. 下部消化管 GVHD (GVHD 腸炎)

下痢症状などの下部消化管症状が認められる場合は, 主に下部消化管内視鏡検査 (CS) が行われ

る. 肉眼所見は多彩であるが, いずれも炎症の分布が腸管内腔にわたってびまん性である. とくに大腸でみられるびまん性の亀甲状粘膜模様(粗造粘膜) (Fig. 1) や, 回腸末端にみられるびまん性の絨毛萎縮 (Fig. 2), さらに進んだ状態の絨毛脱落は GVHD に特異的である (Fig. 3). 絨毛萎縮の観察には, 拡大機能を有する内視鏡が有用である. また, 絨毛脱落は通常, 白苔を伴わないため, indigocarmine 等の色素撒布を行わないと, その認識



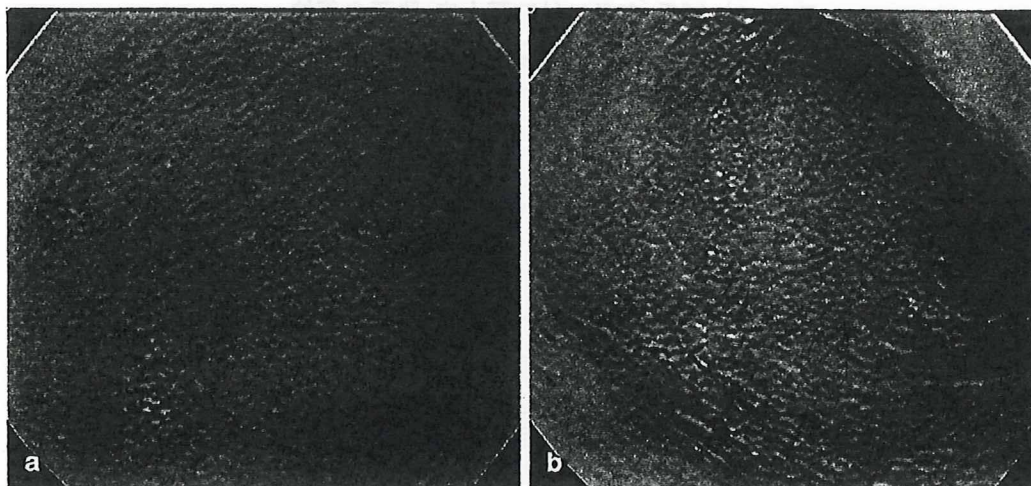


Fig. 3. 絨毛脱落

- a : 通常観察像. 絨毛脱落は白苔を伴わないため, indigocarmine 液等の色素撒布を行わないと, その認識は意外とむずかしい.
- b : indigocarmine 液撒布後. 回腸末端の全域にびまん性に絨毛脱落を認める. indigocarmine 液撒布により, 絨毛脱落が明瞭に認識できる. 生検にて GVHD の診断を得た.

Table 1. 消化管 GVHD の肉眼分類(私案)

Grade	肉眼所見	中間生存期間(月)	TRM(%)
0	正常粘膜(n= 4)	19.4	1(25%)
1	発赤, 浮腫, 血管透見低下(n= 6)	16.7	2(33%)
2	粗造粘膜, 絨毛萎縮(n= 13)	11.3	5(38%)
3	絨毛脱落(部分的な領域に限る)(n= 10)	12.1	4(40%)
4	絨毛脱落(びまん性にわたって)(n= 6)	5.9	5(83%)

国立がんセンター中央病院: 1999~2002年, 腸管 GVHD と診断された 39 例より.  
 びらん, 潰瘍, 易出血性粘膜は付記するにとどめる.  
 TRM : treatment related mortality. \* $p < 0.001$ .

は意外とむずかしい.

Table 1 は, 潰瘍性大腸炎の評価に汎用されている Matts の肉眼分類を, われわれが独自に GVHD 用に改良した分類であるが, 絨毛がびまん性にわたって脱落している症例は予後が不良であることがわかる.

消化管 GVHD の好発部位は回腸末端であり, 炎症がもっとも激しく起こるのも回腸末端である. Table 2 は絨毛(あるいは粘膜上皮)が脱落している部位を示したものであるが, 明らかに回腸末端に多い. 一方, GVHD の病理学的な診断根拠となる apoptosis の陽性率には偏りはなく, いずれの

部位でも高率である (Table 3). これは, 消化管 GVHD の診断には直腸のみの観察および生検で十分, との諸家の報告<sup>2)</sup>を支持する結果であるが, これでは予後予測, 重症度の評価にはつながらない. 状況が許すかぎり, 回腸末端を含めた全大腸内視鏡検査を行いたい.

ただし, 現実には, 全身状態が不良で, かつ十分な腸管前処置もできないため, 内視鏡を回盲部まで挿入できず, 大腸の途中までの挿入・観察で断念せざるをえないこともある. そのような場合には, われわれは回腸末端の確認を後述するカプセル内視鏡で行っている.

Table 2. 絨毛(あるいは粘膜上皮)脱落の部位

症 例	回腸末端	盲 腸	上行結腸	横行結腸	下行結腸	S 状結腸	直 腸
1	○	×	×	×	×	×	×
2	○	×	×	×	×	×	×
3	○	○	○	○	×	×	○
4	○	×	×	×	×	×	×
5	○	×	×	×	×	×	×
6	○	×	×	×	×	×	×
7	×	○	○	○	○	○	○

国立がんセンター中央病院：2001～2002年，絨毛脱落あるいは粘膜上皮脱落を有する腸管 GVHD 7 症例より。

○：脱落所見あり，×：脱落所見なし。

Table 3. Apoptosis 陽性率

	回腸末端	盲 腸	上行結腸	横行結腸	下行結腸	S 状結腸	直 腸
apoptosis 陽性率	82%	78%	89%	84%	95%	85%	91%
apoptosis 陽性組織数/生検採取数	14/17	14/18	16/18	16/19	20/21	17/20	21/23

国立がんセンター中央病院：2001～2002年，回腸末端も含めた全大腸内視鏡検査にて5ヵ所以上から生検された腸管 GVHD 23 症例より。

## 2. 上部消化管 GVHD

上部消化管症状が認められる場合は，主に上部消化管内視鏡検査(GS)が行われる。下部消化管のGVHDの肉眼所見が多彩であるのに対し，上部消化管の肉眼像はあまり目立たない。われわれの検討では，何らかの明らかな病的所見を呈している割合は下部消化管で90%であったのに対し，上部消化管では10%であった(当院における2001～2002年の上部消化管GVHD：10例，下部消化管GVHD：20例の検討にて)。しかし，GSの必要性がないことは別である。一見，病的所見の認められない正常粘膜からの生検であっても，病理学的にGVHDと診断されることは多々ある。そのため，上部消化管症状がみられる場合には，やはりGSを行うべきであり，粘膜が一見正常に見える場合であっても，可能なかぎり生検は行うべきである。当院では正常粘膜しか認めない場合であっても，最低4ヵ所から(例：前庭部大彎から2ヵ所，体部大彎から2ヵ所)生検するように

している。もちろん，肉眼的に病的所見がみられる場合は，その部位を中心に生検する。

また，GSは後述する消化管CMV感染症の鑑別のためにも欠かせない。食道の観察では，単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus：HSV)やカンジダによる食道炎にも注意を払う。

## 消化管 CMV感染症○

造血幹細胞移植後の消化管GVHDと鑑別が必要なものに，消化管CMV感染症があげられる。消化管CMV感染症も同様に致死的である。しかも，治療方法がGVHDと相反するため，より適切な診断が要求される。CMV感染を血液を用いて調べるCMV antigenemia法は，造血幹細胞移植後のCMV再活性化の確認やその病勢把握に欠かせない。しかし，消化管CMV感染症については，陽性化しないことも少なくない<sup>3)</sup>。そのため，CMV antigenemia法のみで消化管CMV感染症の有無を判定することは十分とはいえず，確定診断



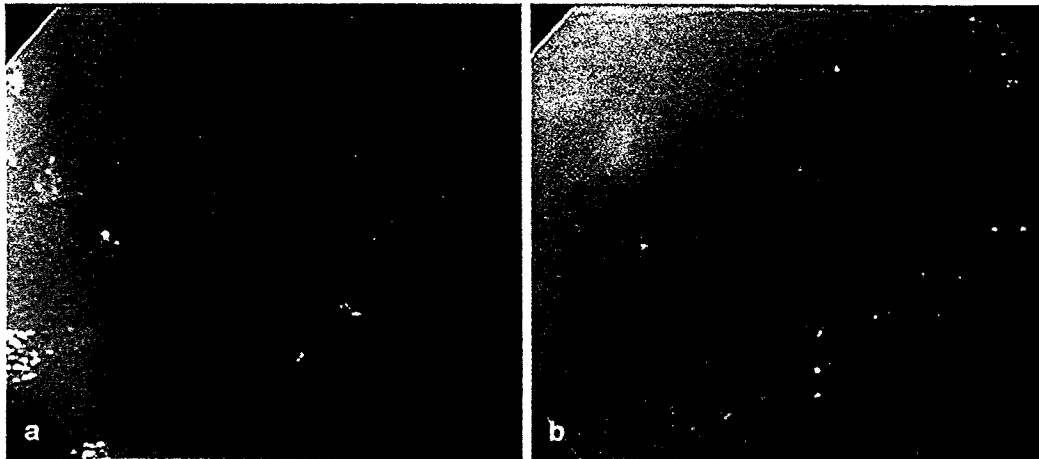


Fig. 4. びらん

- a : 胃内に発赤調のびらんが散見された。生検にて CMV 封入体が陽性であった。  
b : ganciclovir 開始 20 日後に再検した GS では、以前みられたびらんはいずれも白色調の瘢痕に改善した。生検でも CMV 封入体は陰性となった。

のためには内視鏡下の生検が欠かせない。

消化管 CMV 感染症の肉眼像は一般的に深掘れ潰瘍 (punched-out ulcer) がよく知られているが、造血幹細胞移植の症例ではこのような潰瘍は意外と少ない<sup>4)</sup>。その多くはびらんにとどまっておき、分布は散在性である。内視鏡検査の際には、このような事実を知っておかないと、CMV 感染症を見逃しかねない。Fig. 4 は、胃に発症した CMV 感染症の肉眼像である。

散在性のびらんをみた場合は、CMV 感染症を疑った積極的な生検が必要である。病理学的診断の根拠は CMV 封入体である。しかし、1 回の生検鉗子で CMV 封入体が含まれる頻度は決して高くなく、われわれの検討では 68% であった<sup>4)</sup>。したがって、もし得られた生検組織に CMV 封入体がたまたま含まれなかった場合、間違った治療法が選択される恐れがある。そのため、組織採取においては 1 個のみでなく、多めに採取することが重要である。当院ではびらんがみられた場合、その多くが単発ではなく、周辺にも同様のびらんが多数散見されるため、それぞれのびらんから一つずつ、最低でも 4カ所のびらんから生検することで、CMV 封入体の取り漏れを防ぐようにしている。

また、消化管内腔にじわじわと浸み出るような出血を呈する易出血性粘膜からも CMV 封入体がよく検出される。この易出血性は粘膜上皮脱落や絨毛脱落を背景に出現することが少なくなく、病理学的には多くは消化管 GVHD に CMV 感染症が合併している。出血を伴う領域の生検は、躊躇することも多い。当院では、生検鉗子を外径 1.8 mm とやや小さいものを用いることで出血のリスクを少しでも減らす工夫をしている。また、血小板減少時の生検は、血小板輸血を行いながら施行している。

下部消化管の CMV 感染症の好発部位は回盲部、との論調は多い<sup>5)</sup>。直腸のみの観察・生検で早々と GVHD のみと診断してしまえば、多くの消化管 CMV 感染症は見逃されることになるであろう<sup>6)</sup>。

皮膚と消化管の GVHD の病勢が乖離している場合や、PSL (prednisolon) 治療中の消化管 GVHD が再燃してくるときも、消化管 CMV 感染症に注意が必要である。

---

#### 血栓性微小血管障害 (TMA) 〇

---

近年、議論に上ることの多い合併症で、病態は微小血管病変に基づく循環障害である。強力な前

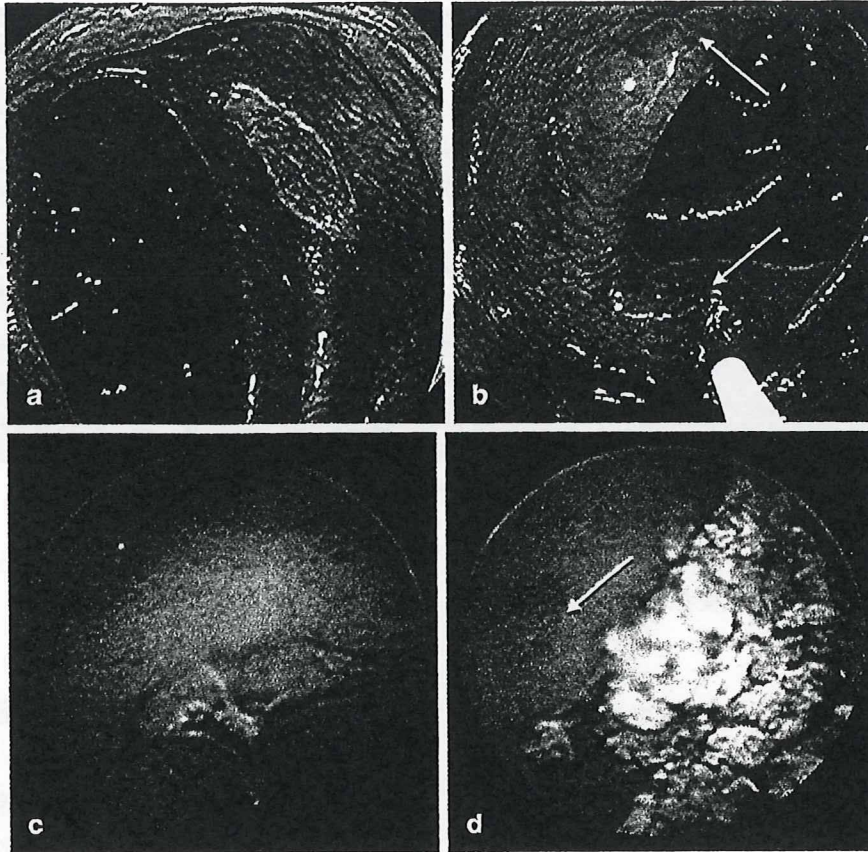


Fig. 5. 消化管 CMV 感染症

49 歳, 男性, MDS. day 213.

a, b: 大腸. 腹痛および水様性下痢の精査目的にて CS を施行した. 上行結腸に潰瘍 (a) とその周辺にびらんが散見された (b) (矢印). 潰瘍とびらんのいずれからでも CMV 封入体が証明された.

c, d: 空腸. 同時期に施行した小腸カプセル内視鏡でも, 空腸に潰瘍 (c) およびびらん (d) (矢印) を認めた. 同部位からの生検は行っていないが, CS でみられた肉眼像 (a, b) とほぼ同様の所見であることから小腸の CMV 感染症も併発しているものと考えられた. ganciclovir の投与により, 症状の改善とともに, 上行結腸および空腸のいずれの所見も改善・消失した.

本症例は, 造血幹細胞移植後の CMV 腸炎ではあまりみられない潰瘍を認めた. 移植ソースが臍帯血であることと関連するかもしれないが, はっきりとした原因はわからない.

処置, ciclosporin や FK506 などの免疫抑制薬, ステロイドの過剰投与等が要因とされる. 当院では, 臨床的に TMA を思わせる症例をしばしば経験するものの, 実際に消化管粘膜から得られた生検組織により TMA と病理学的に診断された例はこれまでにない. そのため, ここでは肉眼像の言及は控える. 今後, TMA における肉眼診断学の確立は喫緊の課題といえる.

#### 小腸カプセル内視鏡の可能性○

最近注目を集めている小腸カプセル内視鏡は, 造血幹細胞移植後の合併症精査にも有用である<sup>7-13)</sup>. この小腸カプセル内視鏡は, 大きさ 11×26 mm のカプセル型の飲み込む内視鏡である. 1 秒間に 2 枚ずつ 8 時間撮影可能であり, 1 検査の撮影総数は 6 万枚近くに及ぶ. このカプセル内視



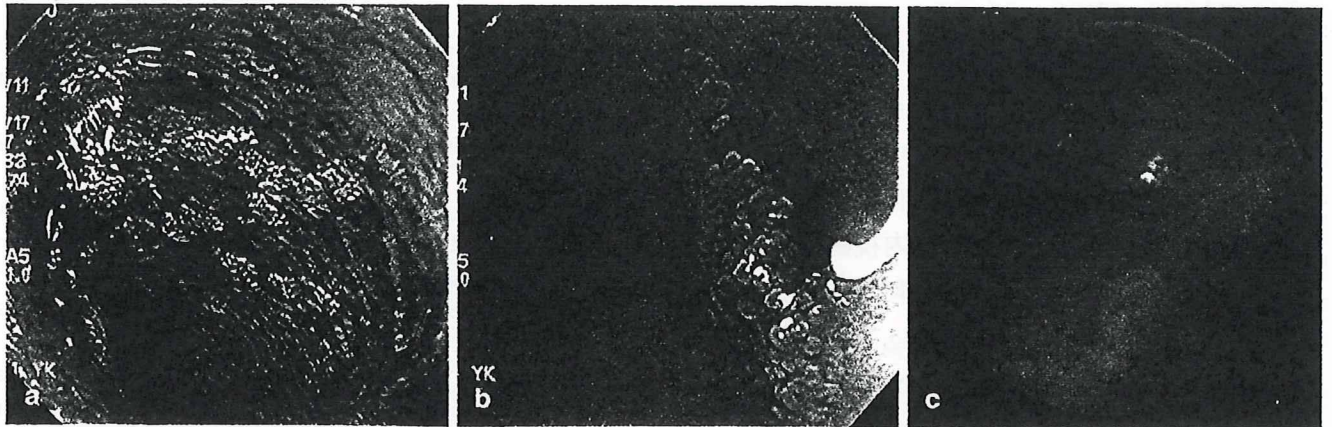


Fig. 6. 消化管 GVHD

25 歳, 男性, ALL. day 30.

- a, b : 回腸末端. 水様性下痢の精査目的にて CS が施行された. 回腸末端に絨毛の萎縮と脱落した像を認める. 生検にて GVHD と診断された.
- c : 回腸. 同時期に施行した小腸カプセル内視鏡でも同様の所見, 絨毛の萎縮と脱落した像を認めた. PSL 投与にて水溶性下痢は改善した.

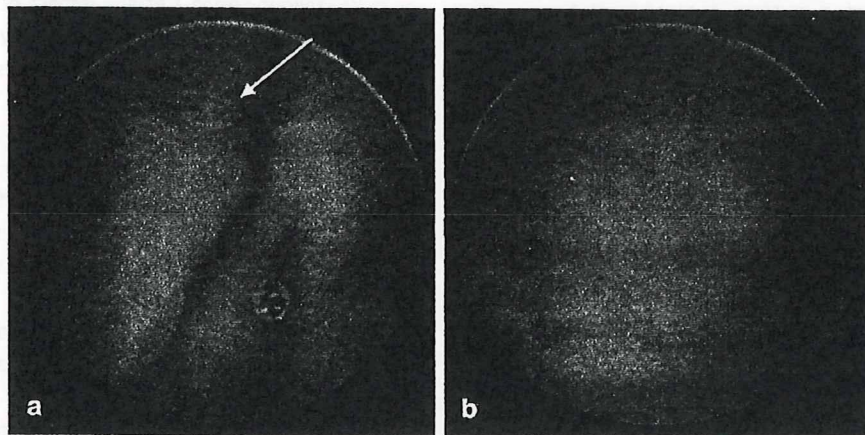


Fig. 7. 消化管 CMV 感染症および消化管 GVHD の合併

47 歳, 男性, ML. day 47.

- a : 空腸, b : 回腸. 小腸カプセル内視鏡画像. 空腸にびらんが散在し(a), さらに進み回腸末端に近づくときまん性の絨毛脱落を認めた(b). a は CMV 感染症, b は GVHD 腸炎の像と考えられた.

鏡は消化管を通過しながら, 次々と撮影し, 次々と腹部に貼付した電極を経て画像データをデータレコーダーに転送していく. 検査終了後に, データレコーダーに蓄積された画像データを専用コンピューターにダウンロードし, 専門医師がコンピューターモニターに映し出される画像を読影, 診断していく.

小腸カプセル内視鏡の最大の利点は苦痛を伴わ

ないことであり, 全身状態が不良の造血幹細胞移植症例においても躊躇なく行える. 造血幹細胞移植後の消化管合併症が主に小腸(回腸末端)に生じることを考えると, この小腸カプセル内視鏡は移植症例に非常に適した検査といえる.

欠点は生検ができないことであり, 病理学的診断は得られない. そのため, カプセル内視鏡で得られた炎症所見が何によるものか, 肉眼的診断学



が必要とされる<sup>14)</sup>。

Fig. 5 は空腸にみられた CMV 感染症 (Fig. 5c, d) であり, ganciclovir により改善を得た<sup>12)</sup>。Fig. 6 は回腸にみられた GVHD (Fig. 6c) である。CS でみられた絨毛萎縮, 絨毛脱落 (病理学的に GVHD と診断) と同様の像がカプセル内視鏡でも観察された。PSL の投与にて水様性下痢は改善した。Fig. 7 では, 小腸 CMV 感染症 (Fig. 7a) および小腸 GVHD (Fig. 7b) の両者の所見がカプセル内視鏡で観察された。これは, 同時期に施行した GS および CS 下の生検でも同様の結果が病理学的に得られている。

小腸カプセル内視鏡は患者の受容性が高く, 診断能も優れている。筆者は, 上部消化管症状を有する場合は GS と小腸カプセル内視鏡を, 下部消化管症状を有する場合は, CS と小腸カプセル内視鏡を行うのが妥当な検査方針だと考えている。

小腸カプセル内視鏡の合併症で重要なものに, 滞留 (retention) があげられる。これは消化管の狭窄の口側に少なくとも 2 週間以上とどまること, と定義される。これまでに造血幹細胞移植に行われた小腸カプセル内視鏡の報告の中では, 滞留が起こったものはない (計 52 例中 0 件)<sup>7-13)</sup>。

侵襲の少ない小腸カプセル内視鏡が造血幹細胞移植の分野で果たす役割は, 今後さらに大きくなっていくであろう。

## おわりに○

造血幹細胞移植後に施行される消化管内視鏡検査にあたっては, 病理学的診断のみならず, 肉眼的診断も非常に重要である。今回, 造血幹細胞移植後の消化管合併症の鑑別に重要な GVHD と CMV を中心に, 肉眼的診断と踏まえておきたい基本的事項につき概説した。

## 文 献○

- 1) Iqbal N et al : Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 95 (11) : 3034, 2000
- 2) Ross WA et al : Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease : rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 103 (4) : 982, 2008
- 3) Mori T et al : Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33 (4) : 431, 2004
- 4) Kakugawa Y et al : Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Gut* 55 (6) : 895, 2006
- 5) Einsele H et al : Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhoea. *Bone Marrow Transplant* 14 (6) : 955, 1994
- 6) Kakugawa Y et al : Cautionary note on using rectosigmoid biopsies to diagnose graft-versus-host disease : necessity of ruling out cytomegalovirus colitis. *Am J Gastroenterol* 103 (11) : 2959, 2008
- 7) Yakoub-Agha I et al : Impact of small bowel exploration using video-capsule endoscopy in the management of acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 78 (11) : 1697, 2004
- 8) Shapira M et al : New insights into the pathophysiology of gastrointestinal graft-versus-host disease using capsule endoscopy. *Haematologica* 90 (7) : 1003, 2005
- 9) Silbermintz A et al : Capsule endoscopy as a diagnostic tool in the evaluation of graft-vs.-host disease. *Pediatr Transplant* 10 (2) : 252, 2006
- 10) Eisen GM : Using capsule endoscopy to diagnose graft-versus-host disease : seeing is believing? *Gastrointest Endosc* 65 (3) : 410, 2007
- 11) Meister T et al : Intestinal graft-versus-host-disease staging by video capsule endoscopy. *Endoscopy* 40 [Suppl 2] : E144, 2008
- 12) Kakugawa Y et al : Small intestinal CMV disease detected by capsule endoscopy after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 42 (4) : 283, 2008
- 13) Varadarajan P et al : Seeing what's out of sight : wireless capsule endoscopy's unique ability to visualize and accurately assess the severity of gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (5) : 643, 2009
- 14) Kakugawa Y, Gotoda T : Necessity of ruling out cytomegalovirus enteritis in cases of erosions and/or ulcerations diagnosed by video capsule endoscopy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gastrointest Endosc* 66 (5) : 1068 author reply-9, 2007

