

Fig. 1. 横行結腸に存在する表面型腫瘍

本例は、他院で内視鏡治療後の遺残・再発症例である。通常内視鏡観察にて壁の著明な引き連れが観察される。しかしながら、拡大内視鏡観察にて non-invasive pattern が観察され粘膜内病変と診断しESDによる一括切除を施行した。組織結果も粘膜内癌で治癒切除が得られている。

- a : カプセル内視鏡にて観察された腫瘍。左下に捉えられている。
- b : 通常光観察。
- c : 蛍光内視鏡 (autofluorescence imaging : AFI) 観察。
- d : narrow band imaging (NBI) 観察。
- e : 色素内視鏡 (インジゴカルミン) 観察。
- f : クリスタルバイオレット染色拡大観察。
- g, h : CT colonography 画像。
- i : 内視鏡治療中の画像 (粘膜下層の線維化)。
- j : 切除標本。

瘍 (LST) に対する感度は 79% であった。本検討で明らかになった問題点は次世代カプセル PillCam COLON 2 (C2) で改善される可能性が高く、今後のさらなる検討が望まれる。

おわりに○

本邦の大腸がん検診受診率は一次検診受診率で 18.6% と低く¹²⁾、精密検査受診率も 60.1% にすぎない¹³⁾。大腸がん検診受診率が芳しくない理由の一つに、大腸検査の負担の大きさや不安・怖いといったイメージの先行などが考えられる。その点、苦痛なく受けられるイメージのカプセル内視鏡は大腸がん検診の受診率向上の一つの契機になりうるかもしれない。

CT コロノグラフィ検査と同様、表面型大腸腫瘍に対する診断精度が一つの課題となるが、隆起型腫瘍に対する診断能に関しては十分高い診断精



Fig. 2. 第二世代の大腸カプセル

PillCam COLON 2 は撮影頻度が 4 枚/sec と 35 枚/sec の 2 パターンあり、カプセルが早く進むときは 35 枚/sec で撮影される。そのため、従来の第一世代カプセルで危惧された見落とし (画面に映りこまない状態) が大幅に減少することが期待される。実際に PillCam COLON 2 を用いることで、大腸ポリープの感度が向上したことが報告されている。

度が期待できる。将来的には、大腸カプセル内視鏡やCT コロノグラフィで、早期に病変を発見し、画像強調内視鏡で精査を行い、内視鏡で治療する時代が到来するであろう。

文献

- 1) Eliakim R et al : Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology : results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* **38** : 963, 2006
- 2) Schoofs N et al : PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis : a prospective pilot study. *Endoscopy* **38** : 971, 2006
- 3) Sieg A et al : Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? : a prospective feasibility study in a community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* **104** : 848, 2009
- 4) Van Gossum A et al : Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* **361** : 264, 2009
- 5) Gay G et al : Could the colonic capsule PillCam Colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy? : results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* **105** : 1076, 2010
- 6) Sacher-Huvelin S et al : Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* **32** : 1145, 2010
- 7) Pilz JB et al : Colon capsule endoscopy compared to conventional colonoscopy under routine screening conditions. *BMC Gastroenterol* **10** : 66, 2010
- 8) Parra-Blanco A et al : The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing, and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions : a randomized study. *World J Gastroenterol* **12** (38) : 6161, 2006
- 9) Chiu HM et al : The impact of colon preparation timing on colonoscopic detection of colorectal neoplasms : a prospective endoscopist-blinded randomized trial. *Am J Gastroenterol* **101** (12) : 2719, 2006
- 10) Eliakim R et al : Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* **41** : 1026, 2009
- 11) Spada C et al : Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* **74** : 581, 2011
- 12) 平成 18 年度地域保健・老人保健事業報告の概況。
<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/06/r8.html>>
- 13) 北川晋二ほか：平成 18 年度消化器がん検診全国集計：Ⅰ．胃がん検診全国集計，Ⅱ．大腸がん検診全国集計，Ⅲ．食道がん検診および肝胆膵検診全国集計。
日消がん検診誌 **47** : 69, 2009



■がん治療認定医，がん薬物療法専門医の取得を目指す医師には必須の知識を凝縮した

抗悪性腫瘍薬コンサルトブック

薬理学的特性に基づく治療

編集 南 博信 (神戸大学教授)

■B6 変型判・362 頁 2010.4. ISBN978-4-524-25373-9

定価 **4,935 円** (本体 4,700 円+税 5%)

internal medicine



大腸ポリープの診断と取り扱いの勘どころ

栗林志行

Shiko KURIBAYASHI

齋藤 豊

Yutaka SAITO

中村文彦

Fumihiko NAKAMURA

玉井尚人

Naoto TAMAI

坂本 琢

Taku SAKAMOTO

中島 健

Takeshi NAKAJIMA

松田尚久

Takahisa MATSUDA

要旨 | 大腸ポリープを適切に治療する際には、詳細な病変の評価が欠かせない。通常診断に加え、拡大内視鏡を用いた拡大観察による pit pattern の評価により、腫瘍・非腫瘍の鑑別だけでなく、腫瘍の深達度も推定できるようになった。また、近年では画像強調観察による評価も試みられている。当院では“領域性に一致して pit 構造の高度な乱れを認めるもの”を invasive pattern と定義し、その高い正診率を報告しており、実際に臨床で用いている。

大腸ポリープの内視鏡治療には polypectomy, 内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR) などに加えて、近年では内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) が行われており、正確な診断に基づき適切な治療方法を選択すべきである。

大腸腺腫切除後の腫瘍性病変の発生率については現在 Japan Polyp Study が進行中であり、今後、腺腫性病変の治療後のフォローアップ間隔についての指針が示されるものと思われる。

key words: invasive pattern, 側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor: LST), Japan Polyp Study (JPS)

はじめに

色素内視鏡や拡大内視鏡に加え、近年、画像強調内視鏡などが開発され、大腸ポリープの性質や深達度が観察時に推定できるようになっている。大腸ポリープに対する内視鏡治療としては hot biopsy, polypectomy, 内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR), 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) があり、病変に対して適切な治療方法を選択するには、正確な病変の評価が不可欠である。

本稿では、大腸ポリープの診断および治療法について、筆者らの知見を含めて解説する。

I. 大腸ポリープの診断

大腸においてはポリープ癌化説に基づき、基本的に過形成性ポリープは癌化の可能性はほとんどなく、

切除の必要性はないものと考えられている。したがって腺腫と過形成性ポリープとを内視鏡的に鑑別することで不必要な内視鏡治療を減らすことができる。近年では新しい画像強調内視鏡として狭帯域光観察 (narrow band imaging: NBI) が開発され、色素散布をすることなく、腫瘍・非腫瘍の鑑別も瞬時に行えるようになった。なお、腫瘍の深達度診断においても、色素散布やクリスタルバイオレット染色を併用した拡大観察を行うことにより深達度を推定し、ポリープが内視鏡治療の適応であるのか、外科的治療の適応なのかを判断できるようになっている。

1. 観察方法

A. 通常観察

さまざまな観察方法が開発されているものの、まずは通常光での観察が診断の第一歩である。通常観察から読み取れる病変の所見としては、肉眼型、緊満感、びらんの有無、ひだ集中、病変の硬さ・陥凹、および局面性の有無、腫瘍増殖を加味した腫瘍辺縁の形態や粘膜下腫瘍様形態などがあげられる。

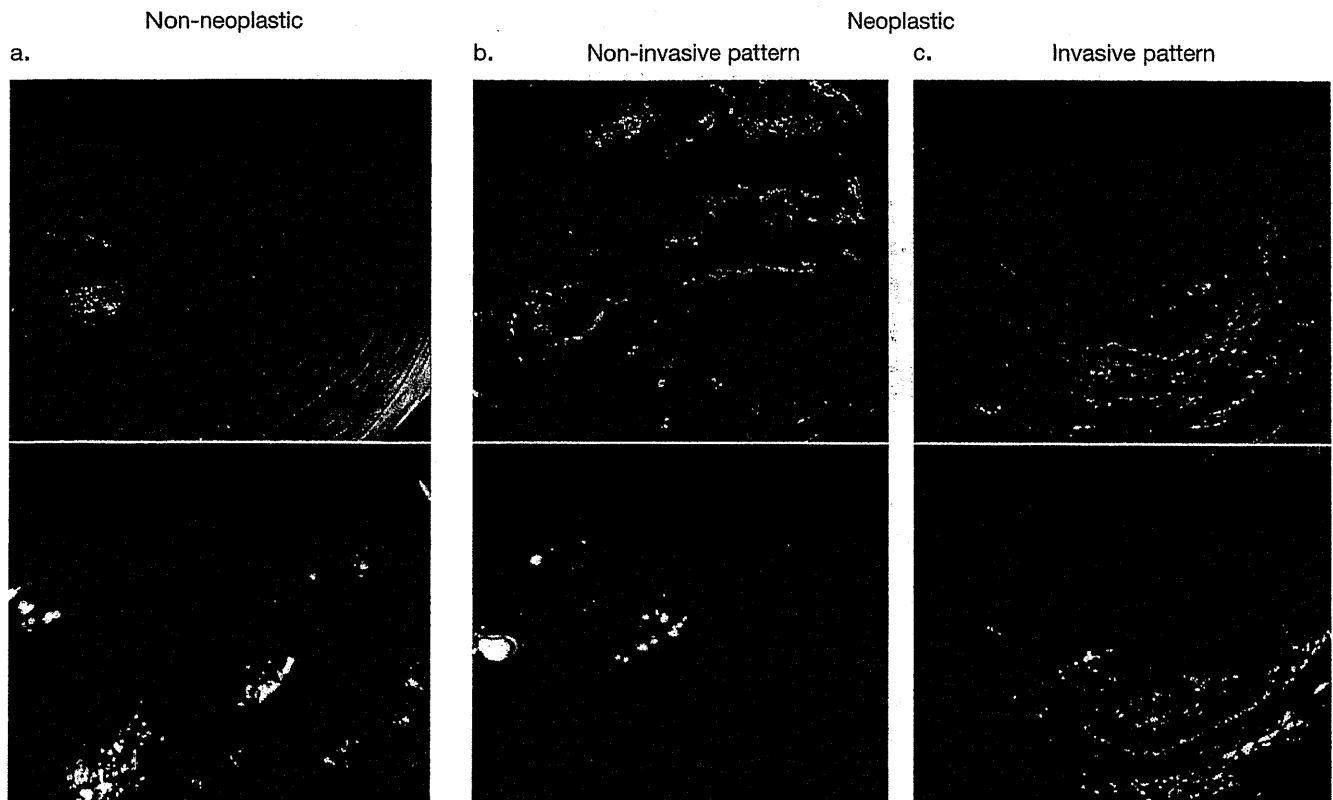


図 1 腫瘍・非腫瘍およびinvasive pattern

Invasive patternの感度・特異度・正診率: 85.6%, 99.4%, 98.8%

aの病変は20mmの隆起性病変であるが、拡大観察では正常なpitを観察でき、非腫瘍性病変であることがわかる。EMRを施行し、病理診断はhyperplastic polypであった。

bの病変は横行結腸に認められた30mmの0-IIa(LST-G)であるが、インジゴカルミン散布後の観察では病変内に明らかな領域性をもった陥凹や隆起を指摘できず、pit patternはVI軽度不整であった。ESDを施行し、病理診断はwell differentiated adenocarcinoma, low grade atypia, m, ly0, v0で治癒切除であった。

cの病変はRbに認められた20mmの0-IIa+IIc(LST-NG)である。陥凹内にはやや発赤が強い領域が認められ、発赤部の肛門側はやや陥凹内隆起を示しており、口側は周囲の陥凹よりさらに一段階深い陥凹を呈している。深い陥凹部ではpit patternが高度な不整を呈しており、invasive patternと診断した。病理所見はwell and moderately differentiated adenocarcinomaであり、深達度はpSM₂(1,700 μm)であった。

B. 色素内視鏡・拡大内視鏡

0.4%インジゴカルミン液散布によるコントラスト法、必要に応じ0.05%クリスタルバイオレット染色を行った後に拡大観察し、大腸粘膜の腺管開口部(pit)の形態・配列を観察することにより、腫瘍・非腫瘍の鑑別だけでなく、深達度診断の精度が上がるとされる。インジゴカルミン散布によるコントラスト法では、局面を有する陥凹や分葉の癒合傾向・消失、陥凹内隆起などの所見を明確に確認でき、その所見を基に、拡大観察により詳細観察すべき部

位を絞り込む。

Pit pattern分類として広く使用されているものに「工藤・鶴田分類」があり、pit patternはI~V型まで分類されている。一般的に過形成ポリープは白色

調であるが、時に発赤調の過形成ポリープや正色調の腺腫が存在し、このような病変で正確な診断を行うためには、拡大内視鏡観察にてⅡ型 pit を診断することが必要となる。また、V型 pit は V_I 型と V_N 型に大別され、さらに V_I 型は「境界不明瞭」「辺縁不整」「狭小化」「染色性の低下」「scratch sign」の有無により高度不整と軽度不整に亜分類され、 V_I 型高度不整および V_N 型 pit が SM 深部浸潤癌の指標に有用であると報告されている。しかしながら、診断精度の高さについては証明されていても、高度不整と軽度不整の線引きは施設ごとにはばらつきがある。当院では「工藤・鶴田分類」を基に3群に分けた臨床分類を提唱し、腫瘍性病変が内視鏡治療の適応か、外科治療の適応かを判断している。なお臨床分類のなかで、SM₂以深に相当する V_I (invasive pattern)を“pit構造の配列が乱れ、pitの輪郭の不整な V_I pitが陥凹面やびらん・結節などの領域性に一致して認められるもの”と定義しており、診断精度は感度85.6%、特異度99.4%、正診率98.8%と報告している²⁾(図1)。

C. 画像強調観察

NBI観察では、腺腫は腫瘍表面の毛細血管網を反映して茶褐色調(brownish area)として観察されるが、過形成ポリープは腺腫と比較して白色調に観察される。このように、腫瘍・非腫瘍の鑑別に対するNBIの有用性はほぼコンセンサスが得られているが、深達度診断については更なる議論が必要と思われる。深達度診断におけるNBIの有用性についても多くの報告がみられるものの、評価因子にはばらつきがあることや、各々の因子における定義が不確定であることが問題である。当院では佐野分類を用いており、capillary patternの密度や不整の有無をNBIで評価し、病変の深達度診断の一助としている¹⁾。

NBIのほかに、自家蛍光内視鏡(autofluorescence imaging: AFI)や分光画像処理機能(Flexible spectral Imaging Color Enhancement: FICE), i-scanなどの新しい画像強調観察法が開発されており、通常観察では発見困難であった表面型大腸腫瘍の診断が容易になることが期待されている。

2. ポリープの肉眼形態

内視鏡治療の適応ならびにその方法を検討する際

に非常に重要なのは、肉眼形態の評価である。特に10 mm以上のⅡaは、発育形態分類を考慮して側方発育型腫瘍(laterally spreading tumor: LST)と呼ばれることも多く、内視鏡治療の主たる治療適応の範疇となることが多い。以下に、肉眼形態と粘膜下層深部浸潤との関連について述べる。

A. 隆起型腫瘍(Ip/I_s/Ⅱa)

通常観察所見に、拡大内視鏡所見のinvasive patternを加えて、肉眼型別(Ip/I_s/Ⅱa)に粘膜下層深部浸潤との関連について検討した報告では、有茎性病変(Ip)においては、単変量解析では、invasive pattern, くずれ, 腫瘍径 ≥ 20 mm, 分葉溝の消失, 茎の太まりの所見が有意に粘膜下層深部浸潤と相関を認めたものの、多変量解析では独立した因子は抽出されなかった。

一方、無茎性病変(I_s)においては、腫瘍径 ≥ 15 mm, 分葉溝の消失, くずれ, 陥凹局面, invasive patternの所見が単変量解析で、さらにinvasive patternおよび分葉溝の消失の2因子が多変量解析で有意な因子として抽出された。平坦隆起性病変(Ⅱa)においては、単変量解析にて緊満感, ひだ集中, 陥凹局面, invasive patternが、多変量解析にてinvasive pattern, 緊満感の2因子が有意な所見として抽出された。

Ip病変では、単変量解析で幾つかの因子が有意となっているにも関わらず、多変量解析では独立した因子が抽出されず、さまざまな内視鏡所見が交絡しているため、粘膜下層深部浸潤の予測が困難であることを示している。

一方、I_s病変では、invasive patternおよび分葉溝の消失が独立した因子であり、拡大観察を含めた内視鏡所見が粘膜下層深部浸潤の予測に重要である。Ip/I_s病変では腫瘍径が単変量解析で有意な因子とされたにも関わらず、Ⅱa病変では単変量解析でも腫瘍径が有意にならなかった。これには、LSTの存在が関与していると思われる。このように、肉眼型により、粘膜下層深部浸潤を示唆する所見およびその解釈の方法は若干異なっており、通常肉眼形態を考慮したうえで、拡大内視鏡診断を行っていく必要がある。

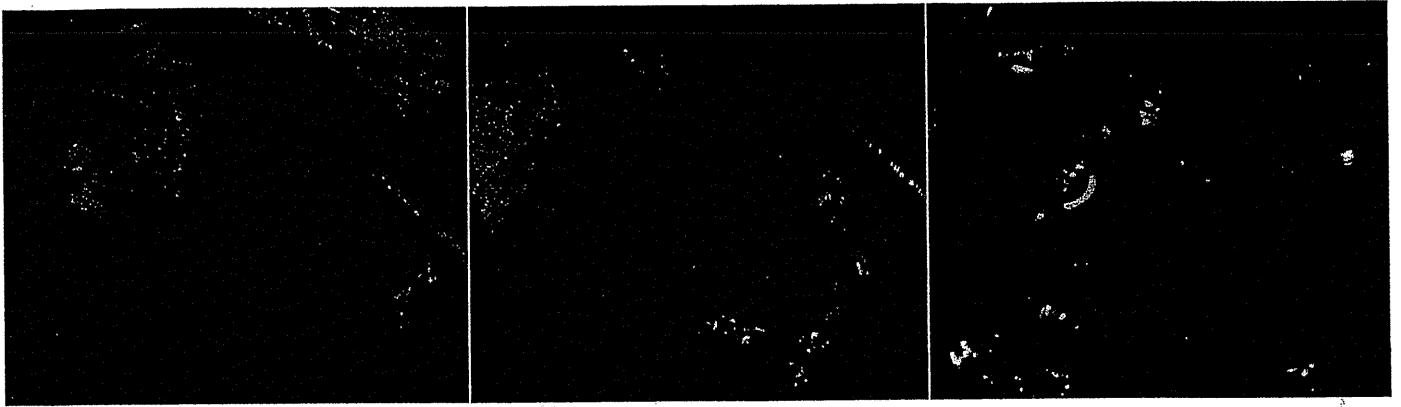


図 2 Serrated adenoma の 1 症例

盲腸に認められた 20 mm の病変で、通常観察では血管透見のない周囲の粘膜に比べてやや白色調の病変として認識できる。インジゴカルミン散布後は病変の境界は明瞭となり、pit pattern は II 型であった。EMR にて切除し、病理結果は sessile serrated adenoma であった。

B. LST 分類について

発育進展を加味した分類である LST は、その形態から顆粒型 (LST granular type: LST-G) と非顆粒型 (LST non-granular type: LST-NG) に大別され、前者はさらに粗大結節を含む混在型 (mixed type) とほぼ均一な顆粒が集簇した均一型 (uniform type) に分類される。LST-G は 30 mm を超えると 10% の SM 癌がみられ、さらに病変径の増大に伴い SM 癌は増加する。一方、LST-NG 病変では 10 mm を超えた段階で SM 癌率が高く、さらに SM 微小浸潤部の評価が困難なことが半数程度認められる。ESD により一括切除された LST を用いた再検討により、以前 Gut に報告したデータと若干異なり、LST-G でも 25% で粗大結節や陥凹以外で SM 浸潤が認められ、また、LST-NG では 56% もの多中心性 SM 浸潤を認めていた。

II. 大腸ポリープの取り扱い

1. 大腸ポリープの内視鏡的治療適応

大腸ポリープを発見した際には、まず腫瘍・非腫瘍の鑑別を行い、治療の必要があるか判断する。次に、ポリープが腫瘍性病変であれば、その深達度を評価することで内視鏡治療の適応なのか、外科的治療が必要であるのかを判断する。たとえ小さな病変でも、上記に述べた invasive pattern が認められれば、SM₂ 以深への浸潤が強く疑われるため、外科的

治療が選択されるべきである。ただし、上記のように I p 病変では SM 浸潤の有意な因子として invasive pattern が多変量解析で抽出されておらず、SM 浸潤の予測が困難であり、また、内視鏡治療が形態から比較的容易であることから、診断的治療が許容されると思われる。

現在では、米国で行われた大規模臨床試験の結果に基づき、腺腫性ポリープは基本的に内視鏡的に切除されている。しかし、5 mm 以下の腺腫性ポリープは切除せず経過観察する方針の施設もあり、施設によって方針が異なっているのが現状である。

一方、過形成ポリープは癌化の可能性はほとんどなく、切除の必要はないものと考えられている。しかし近年、右半結腸に存在する large hyperplastic polyp あるいは鋸歯状病変 (sessile serrated adenoma (SSA)/sessile serrated polyp (SSP)) では、従来のポリープ癌化説と異なり、serrated pathway といった癌化の機序が推測されており、これらの病変では従来の過形成性ポリープとは異なり、腺腫性ポリープに準じた対応が必要である (図 2, 図 3)。

2. 内視鏡治療の種類とその選択

大腸ポリープの内視鏡治療には、hot biopsy, polypectomy, EMR, ESD といった種々の方法があり、それぞれ病変に応じて適切な治療法を選択する必要がある。LST-G uniform type では、腫瘍径が大きくなってもそのほとんどが腺腫あるいは腺腫

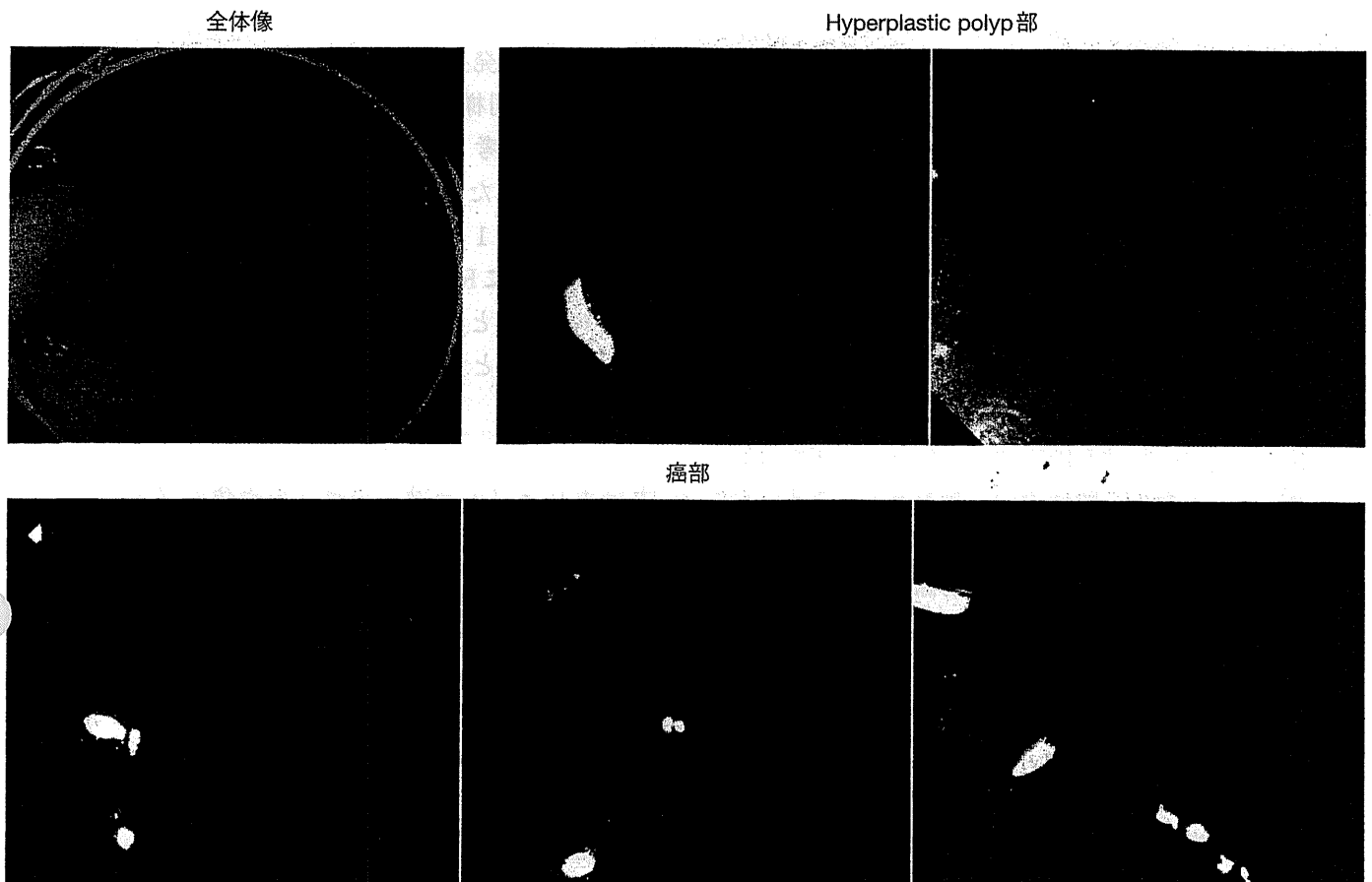


図 3 Hyperplastic polyp を背景とした腺癌の1症例

盲腸に認められた35 mmの0-IIa+IIcで、発赤調の陥凹性病変の周囲に白色調の平坦隆起が認められた。病理結果は well differentiated adenocarcinoma, high grade であり、背景には hyperplastic polyp が認められた。

内癌であり、内視鏡的分割切除術 (endoscopic piecemeal mucosal resection: EPMR) が許容される。一方、LST-G mixed type においては、腫瘍径とともに SM 浸潤率も上昇することから、慎重に病変の深達度を評価したうえで、適切な治療を選択するようにしなければならない。LST-G では、粗大結節部か陥凹部で SM 浸潤をきたすことが多いが、結節部では拡大内視鏡を用いても invasive pattern を呈さない場合があり、このような病変に対して EPMR を行う際には、最初に粗大結節を含む部位をできる限り大きく切除し、残りの顆粒均一部に関しては EPMR で対応する計画的分割切除術を行う必要がある。LST-NG では上記の通り、SM 微小浸潤部の評価が困難であることが多く、通常 EMR で確実に一括切除できないと考える場合には、ESD により一括切除することを考えるべきである。ただし、大腸 ESD については、現在、先進医療として行われているのが現状である。

より一括切除することを考えるべきである。ただし、大腸 ESD については、現在、先進医療として行われているのが現状である。

3. 大腸ポリープ切除後のフォローアップ

大腸腺腫の内視鏡的切除による大腸癌抑制および大腸腺腫切除後のフォローアップについて検討した米国での National Polyp Study (NPS)、およびこの試験を基に本邦で行われている Japan Polyp Study (JPS) について以下に解説する。

A. National Polyp Study (NPS)

1993年に米国の National Polyp Study Group より発表され、大腸腺腫をすべて内視鏡的に切除すると大腸癌の発生を抑制できることが示され³⁾、さらに一度すべての大腸腺腫を内視鏡的に切除した場合には、フォローアップの大腸内視鏡は3年以内に行

えばよいことが示された⁴⁾。この結果を基に American Cancer Society (ACS) ではガイドラインが作成されているが、このガイドラインではさらに大腸癌リスクの層別化を行い、リスク別の大腸内視鏡検査間隔についてのサーベイランスプログラムが提唱されている⁵⁾。ただし、NPSでは表面型腫瘍の発生頻度は低く、陥凹型腫瘍に至っては1例も発見されていない。

B. Japan Polyp Study (JPS)における遡及的検討

陥凹型腫瘍の頻度や内視鏡観察の精度が本邦と欧米では異なるため、欧米での知見をそのまま当てはめることには異論がある。そこで、国立がん研究センターを中心に、大腸ポリープ切除後の経過観察期間に関する多施設共同無作為化比較試験(JPS)が計画され、現在、試験も終了に近い。

JPS開始に先立ち、多施設共同での retrospective study を行っており、初回検査例のなかで3年以上の経過が追跡 total colonoscopy (TCS) で確認された40歳以上の5,309症例を対象として、10 mm以上の上皮性腫瘍・癌腫を index lesion (IL) と定義したときの累積IL推定発生率をKaplan-Meier法によって解析した。対象をA) pure-NAD群: 上皮性腫瘍を全く認めなかったもの、B) NAD群: 5 mm以下の腺腫のみを認めたもの(ただし摘除の有無は問わない)、C) 腺腫群: 5 mm以下の腺腫を除いて6 mm以上の腺腫はすべて摘除したもの、D) 粘膜内癌群: 内視鏡摘除により粘膜内癌と診断されたもの、の4群に分けて検討した。平均観察期間5.1年、平均検査回数4.2回、平均検査間隔は15.7カ月と4群で有意な差はみられなかった。4群のIL発生率は、A群: 2.6%、B群: 6.7%、C群: 13.3%、D群: 12.6%であり、A・B群に比べてC・D群でILの発生頻度が高い傾向にあった。また、Kaplan-Meier曲線から推定されるIL発生率はA<B<C<D群の順に高く、その発生時期も早まる傾向にあった。仮にILの発生率5%以内を許容範囲とした場合の適正な検査間隔は、A群では10年を超えるものの、B群

では6年、C・D群では3年であった。C・D群では3年後の累積IL発生率が5%を超えており、本邦においてNPSと同様のランダム化比較試験を行うことは難しいと考えられ、JPSでは初回の clean colon (発見されたすべての腫瘍を摘除した状態) 化後(1次TCS)、1年後に再度 clean colon 化(2次TCS)を確認後にRCTを行っている。なお、B群のIL発生率はA群と大差ないことから、5 mm以下の腺腫を経過観察とすることには問題ないと思われる。

おわりに

大腸ポリープの診断、治療、治療後のフォローアップについて述べた。内視鏡治療には種々の方法があり、ポリープの正確な評価に基づいて適切な治療方法を選択すべきである。また、治療後のフォローアップについては、JPSの結果を基に、今後、本邦でも統一した基準が示されるようになるものと期待される。

文献

1. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F et al: Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* **10**: 33, 2000
2. Matsuda T, Fujii T, Saito Y et al: Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* **103**: 2700-2706, 2008
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* **329**: 1977-1981, 1993
4. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* **328**: 901-906, 1993
5. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* **130**: 1872-1885, 2006

Expertに学ぶ画像診断⑧

画像強調観察：AFI（下部）

松田 尚久 玉井 尚人 坂本 琢 中島 健 斎藤 豊

臨 床 外 科

第66巻 第12号 別刷

2011年11月20日 発行

医学書院

画像強調観察：AFI（下部）

国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科

松田尚久 玉井尚人 坂本 琢 中島 健 斎藤 豊

臨外 66(12) : 1546~1550, 2011

はじめに

大腸癌は癌死亡の主要な原因の1つとなっており、その前癌状態と考えられる腺腫性ポリープを内視鏡的により早期に発見し摘除することが癌予防の観点からも重要となっている。大腸内視鏡画像の高精細化や内視鏡診断学の進歩などによって大腸腺腫の診断能は向上したものの、依然として大腸内視鏡での腺腫性ポリープの見落としが約20%に存在すると言われている。また、インジゴカルミンによる色素撒布法によって大腸病変の描出能は向上したが、全大腸に色素を撒布することは効率のよい検査法とはいえず、簡便に大腸腫瘍をスクリーニングできるような機器の開発が望まれてきた。近年、大腸内視鏡による腫瘍性病変発見の効率化を目的として様々な画像強調観察法が開発され臨床応用されるに至り、従来用いられてきた色素撒布法よりも簡便にスクリーニングできるようになりつつある。

自家蛍光内視鏡システム（Autofluorescence Imaging system : AFI : オリンパスメディカルシステム）は画像強調観察法（image enhanced endoscopy : IEE）の1つである。蛍光物質の投与を行わずに、組織の変性過程に従って発生する内因性蛍光物質の自家蛍光が減弱する特性を利用した診断技術であり、肺癌診療における気管支鏡検査に対しても応用されている。また、消化管領域においてもその有用性が報告されつつある。

本稿では AFI システムとその有用性に関する研究の紹介と今後の課題について、実際の症例を呈示しながら解説する。

AFI 画像の原理

粘膜組織に青色光を照射すると、内因性の生体分子から緑色の蛍光（自家蛍光）が発せられることは知られていたものの、通常の charge coupled device image sensor (CCD) で検出することは困難であった。そこで、通常の CCD に加え、AFI 専用の超高感度 CCD をスコープに搭載することでそれを検出可能にしたものが AFI システムである。

腫瘍組織においては、腫瘍による粘膜の厚みや非腫瘍との組織構築の相違など複数の因子によって励起光や自家蛍光が吸収され、蛍光強度が減弱することが知られている。AFI では光源から発せられた白色光を回転フィルターを通して青色励起光（390~470 nm）と緑色光（540~560 nm）に分光して順次照射し、自家蛍光画像と緑の反射光画像を取得する。取得した自家蛍光画像はモニター画像の G チャンネルに、緑色反射光は R・B チャンネルに割り当て、プロセッサー内で合成して疑似カラー表示する。これによって正常組織は明るい緑色に、自家蛍光の減弱した腫瘍組織ではマゼンダ調に表示されコントラストを強調している。

現行型の AFI では、自家蛍光画像に血液成分を反映する緑領域の反射光を合成することで血液成分が青色調に表示され、表面構造や血管の情報が加味された自家蛍光画像が得られるようになっている。また、通常内視鏡（白色光）と AFI 画像の切り替えはスコープ（CF-FH260AZI）のグリップ部についているボタンを押すだけで瞬時に行うことが可能であり、操作性も従来型に比べて向上している。

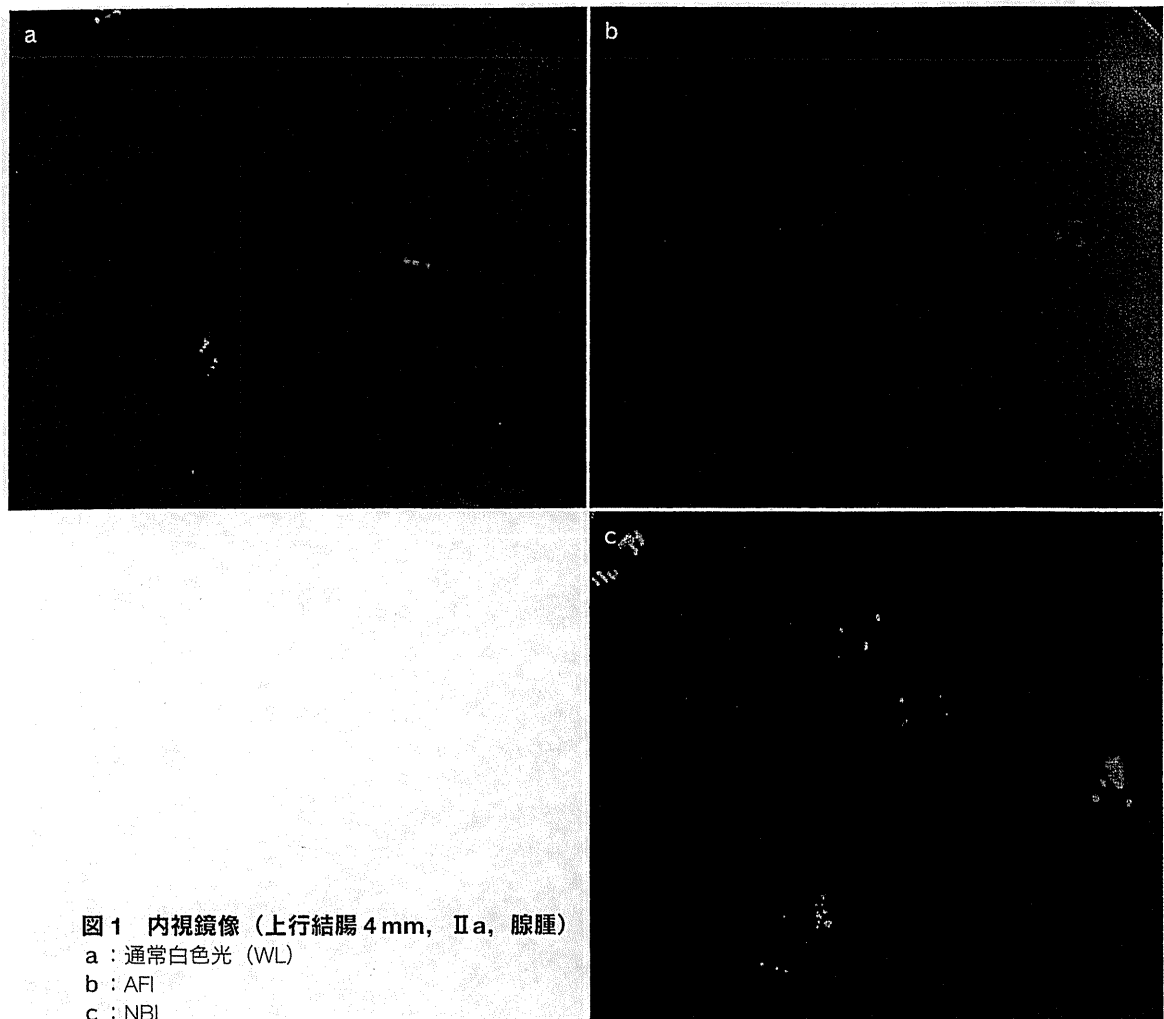


図1 内視鏡像（上行結腸 4 mm, IIa, 腺腫）
 a : 通常白色光 (WL)
 b : AFI
 c : NBI

AFIによる大腸ポリープ 拾い上げ診断能の評価

通常白色光（以下、WL）と AFI 観察それぞれにおける大腸ポリープ拾い上げ診断能を前向きに比較検討することを目的に、当院で pilot study を行った¹⁾。167 名の対象患者を AFI 先行群（83 名）と WL 先行群（84 名）の 2 群にランダムに分け、盲腸→上行結腸→横行結腸の右半結腸を modified back-to-back 法で観察し、それぞれの観察法での検出病変を比較した。対象者の背景および検査動機、腸管前処置の程度は両群間に差はなく、両群とも 80% 以上の症例において良好な前処置での観察が可能であった。

検出されたポリープの総数は、AFI 観察で 100 病変、WL 観察では 73 病変であり、AFI 観察で有意に多かった。また、AFI 先行群で病変を見落とした確率は 30%、WL 先行群では 49% と、AFI 先行群のほうが有意にポリープの見落としが少なかった。また、腫瘍性病変に

限っても、AFI 観察で 92 病変、WL 観察では 69 病変検出され、AFI 観察で有意に多かった。なお、有意差はなかったが、AFI 観察では WL 観察に比べて平坦かつ小さな（5 mm 以下）病変が多く検出される傾向にあった（図 1）。

以上から、AFI は WL に比べて、右半結腸においてより多くの大腸ポリープを検出していた。また、ある程度の大きさや丈の高さがある病変については WL でも十分に検出が可能であるが、WL では検出できない病変に対しても AFI は診断に有用である可能性が考えられた。

一方、上堂ら²⁾は、AFI 観察は通常白色光観察と比べて大腸ポリープ拾い上げ診断能において有意な差を認めなかったと報告している。64 名を対象とした本報告では、蛍光観察群と白色光観察群とに無作為に割り付け、各観察法で検査して異常所見をすべて記録した。つぎに、直腸まで観察・抜去した時点でほかの検査医に交替してスコープを遠位 S 状結腸まで再挿入し、そ

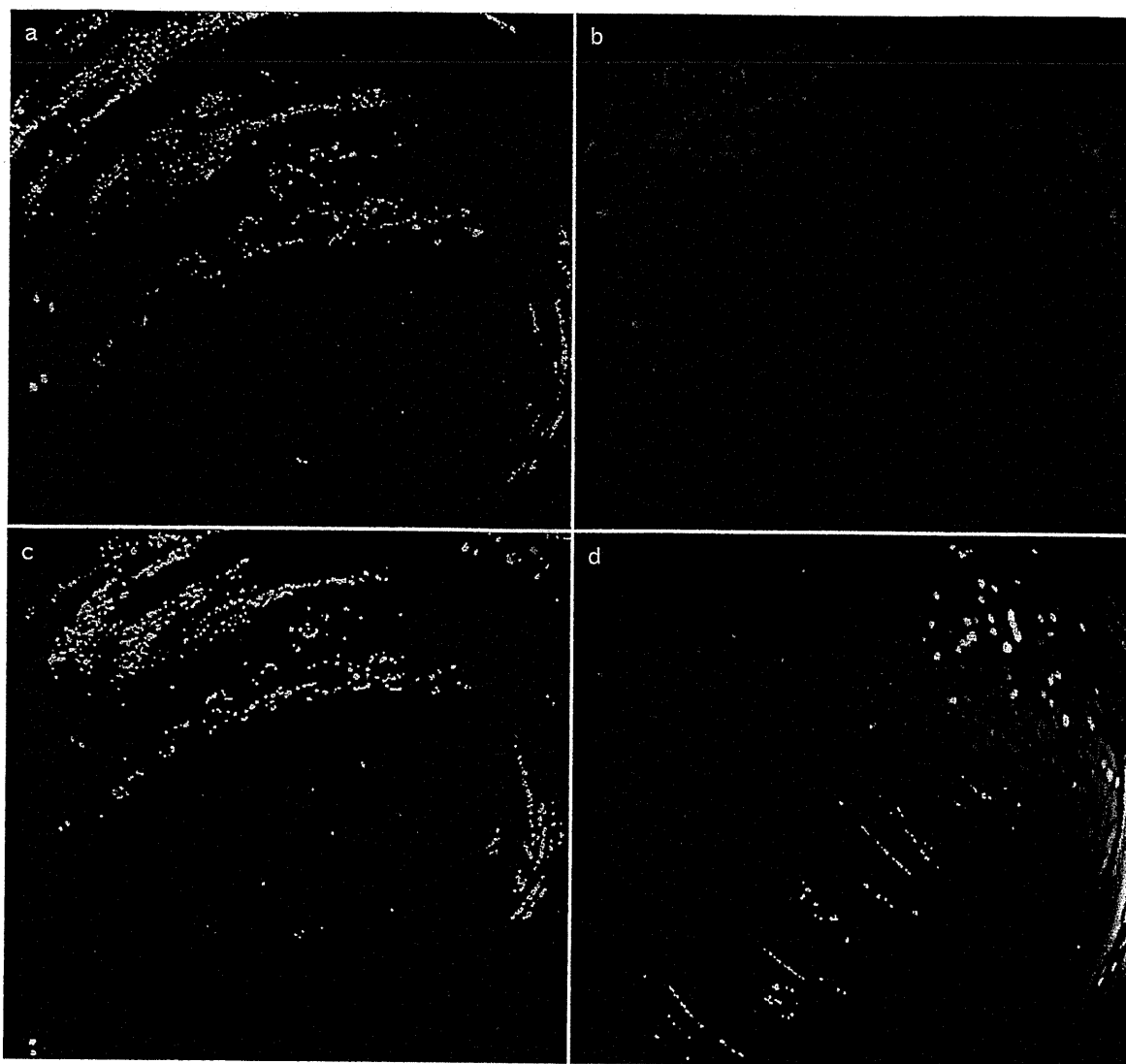


図2 症例1の内視鏡像

横行結腸 40 mm, IIa (LST-NG), 粘膜内癌

a : 通常白色光 (WL)

b : AFI

c : NBI

d : インジゴカルミン色素

こからもう1つの観察法で検査して異常所見を拾い上げた。64例中28例にポリープを70個認め、各観察法で発見したポリープ数は白色光観察57個(感度64%:95%信頼区間54~75%), 蛍光観察が58個(感度65%:95%信頼区間55~76%)と、ポリープ拾い上げ診断能に差はなかった。しかし、同施設におけるその後の追加研究では、AFIに先端フード(TH)を組み合わせて使用することで大腸腫瘍性病変に対する拾い上げ診断能が大きく向上した。

2010年にはTakeuchiら³⁾がAFI/WLとTHとを組み合わせた前向き比較試験(randomized controlled trial:RCT)の結果を報告している。この報告では、対

象の561名を無作為に4群(WL alone, WL+TH, AFI alone, AFI+TH)に振り分け、全大腸における腫瘍性病変の発見頻度を比較した。その結果、AFI+TH群で有意にWL単独群と比べて良好な腫瘍性病変発見率を示した〔腫瘍性病変発見率(95%信頼区間):1.96(1.50-2.43) vs. 1.19(0.93-1.44)〕。また、AFI単独群においても腫瘍性病変発見率(95%信頼区間)は1.36(1.07~1.65)とWL単独群よりも良好な成績であった。

AFIによる大腸病変の質的診断

大腸病変の腫瘍・非腫瘍の鑑別は日常臨床において非常に重要である。色素拡大内視鏡によるpit観察は

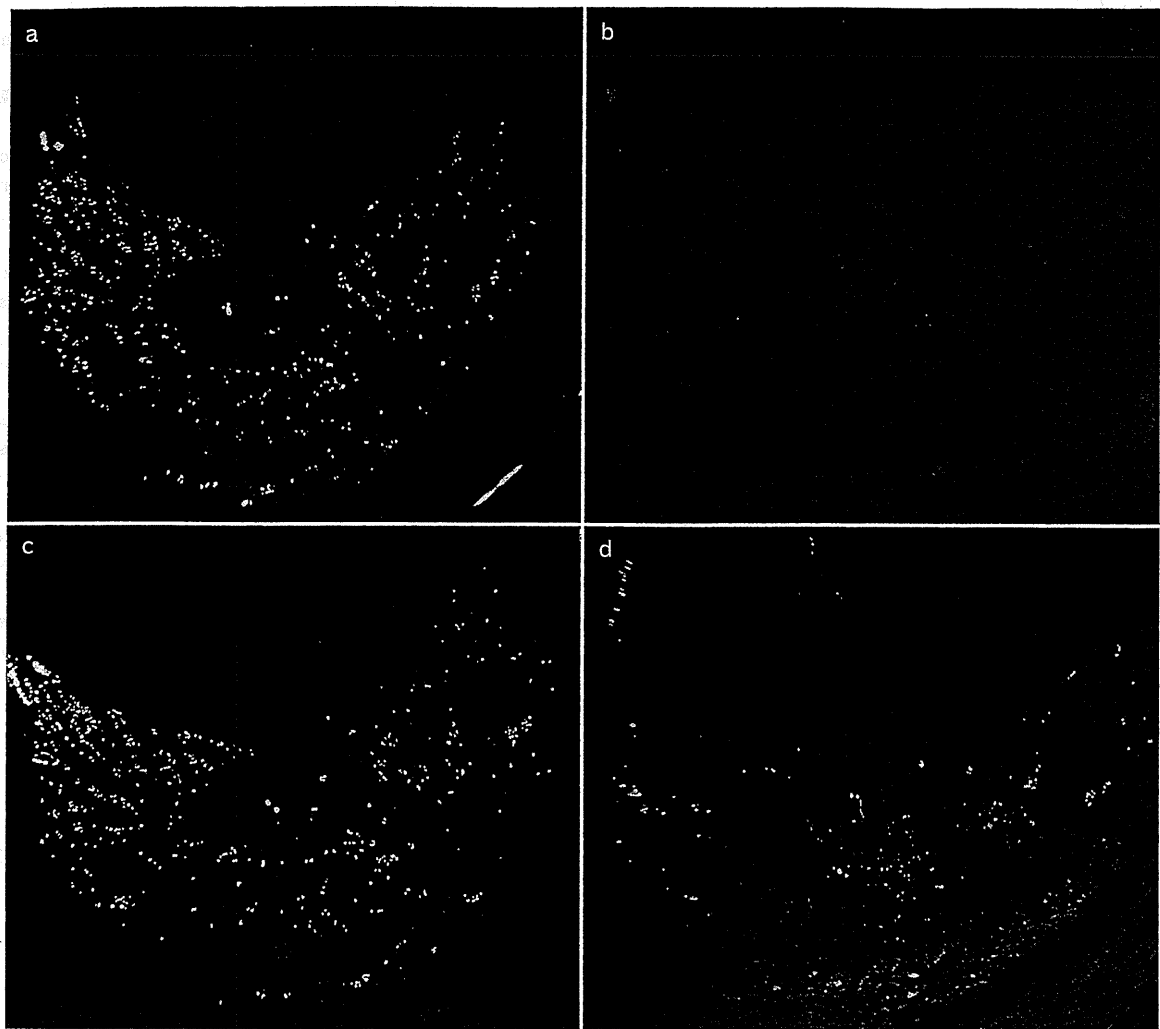


図3 症例2の内視鏡像

直腸 Rb, 45 mm, I s+ II a (LST-G), 粘膜内癌

a : 通常白色光 (WL)

b : AFI

c : NBI

d : インジゴカルミン色素

非常に有用な modality であり⁴⁾、さらに、近年の narrow band imaging (NBI) 拡大観察による微細血管観察に基づく診断も pit 観察に匹敵するだけの成績として報告され⁵⁾、世界的にも注目されつつある。同様に、AFI でも質的診断がこれらの modality のように高精度に診断可能か否かは、AFI の大腸内視鏡検査における位置づけを考えるうえで注目すべきところであり、いくつかの臨床試験が報告されている^{6,7)}。われわれの pilot study では、AFI で発見された病変のうち92%が腫瘍性病変であったことから質的診断にも有用である可能性はあるが、この点についてはさらなる検討が必要である。現在、全国5施設における多施設共同研究

(AFI STUDY) の全検査が終了しており、その解析結果が待たれる。

症例

■症例1

横行結腸の40 mm 大 IIa (LST-NG) 病変である(図2)。通常白色光に比べてAFIでは病変全体が一様にマゼンダ調を呈しており、視認性に優れている。病理組織診断は well differentiated adenocarcinoma, pM であった。AFI は、このような LST-NG 病変の検出に有用である可能性が高い。

■症例 2

直腸の45 mm大Is+IIa (LST-G)病変である(図3)。本症例のように、AFIでは腫瘍性病変の内部にマゼンダ調を呈さずグリーン調の部分が見在する場合があります。病理組織診断はwell differentiated adenocarcinoma, pMであった。

●おわりに

AFI観察は小さく平坦な病変に対する拾い上げに有用である可能性が十分あるが、その臨床的意義と質的診断能については依然として議論の余地のあるところである。今後、“Image-Enhanced Endoscopy: IEE”として統一されたそのほかの新しい画像強調観察法〔NBIやflexible spectral imaging color enhancement (FICE)など〕との比較検討も必要である。また、現行型のAFI機種は従来型と比べてスコープの操作性や画質など向上しているものの、いまだスクリーニング内視鏡検査としては十分とはいえないため、今後、さらなる機器の開発・改善が期待される。

文献

1) Matsuda T, Saito Y, Fu KI, et al: Does autofluorescence

imaging videoendoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate?—A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 103: 1926-1932, 2008

- 2) 上堂文也, 石原 立, 飯石浩康, 他: 自家蛍光電子内視鏡装置の原理と診断能. *Intestine* 13: 135-140, 2009
- 3) Takeuchi Y, Inoue T, Hanaoka N, et al: Autofluorescence imaging with a transparent hood for detection of colorectal neoplasms: a prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc* 72: 1006-1013, 2010
- 4) Fu KI, Sano Y, Kato S, 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* 36: 1089-1093, 2004
- 5) Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, et al: Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 69: 278-283, 2009
- 6) McCallum AL, Jenkins JT, Gillen D, et al: Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps. *Gastrointest Endosc* 68: 283-290, 2008
- 7) Aihara H, Sumiyama K, Saito S, et al: Numerical analysis of the autofluorescence intensity of neoplastic and non-neoplastic colorectal lesions by using a novel videoendoscopy system. *Gastrointest Endosc* 69: 726-733, 2009

MATSUDA Takahisa, et al

国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

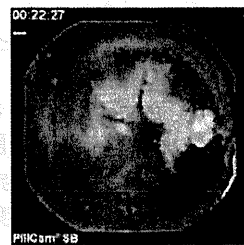
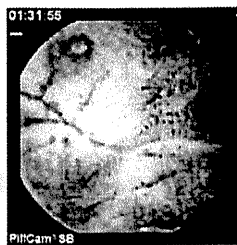
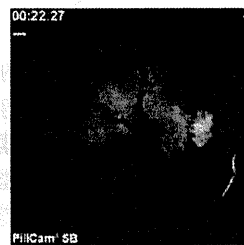
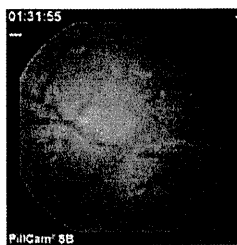
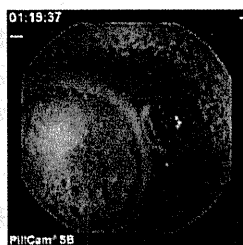
消化器内視鏡用語集 第3版

編集 日本消化器内視鏡学会用語委員会

●A5 頁312 2011年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01206-5]

各種消化器癌取扱い規約の改訂、新ガイドラインの策定に準拠して大改訂。超音波内視鏡関連用語、新しいデバイス(経鼻内視鏡、ダブルバルーン内視鏡、カプセル内視鏡、etc)、新治療手技(ESD、APC、PEG、TEM、NOTES、etc)を盛り込んで全面リニューアル。見開き左ページに用語リスト、右ページにその解説と文献、規約などの関連事項を記述した辞典的スタイルは、他書にない初版以来のユニークなもの。満を持して14年ぶりの新版。

カプセル内視鏡 FICE 症例画像集



監修

寺野 彰先生

獨協医科大学 学長

編集

後藤 秀実先生

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授

中村 哲也先生

獨協医科大学 医療情報センター 教授

山本 博徳先生

自治医科大学内科学講座消化器内科学部門 教授

富士フイルム国際光学医療講座

GI/EN[®]
IMAGING

Expanding the scope of GI

カプセル内視鏡FICE症例画像集に症例をご提供頂いた諸先生方

(掲載順)

【画像提供/執筆】

横浜市立大学附属病院 内視鏡センター 教授
横浜市立大学附属病院 内視鏡センター
横浜市立大学附属病院 消化器内科
札幌医科大学医学部 内科学第四講座 教授
札幌医科大学医学部 内科学第四講座 講師
札幌医科大学医学部 内科学第四講座
自治医科大学内科学講座 消化器内科学部門
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科 教授
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科
大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授
大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師
大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学 病院講師
広島大学 内視鏡診療科 教授
広島大学 内視鏡診療科
九州大学大学院病態機能内科学 講師
九州大学大学院病態機能内科学
島根大学医学部 第2内科 教授
島根大学医学部 光学医療診療部 部長
島根大学医学部 光学医療診療部 副部長
島根大学医学部 第2内科
島根大学医学部 第2内科
獨協医科大学 医療情報センター 教授
獨協医科大学 消化器内科
日本医科大学 消化器内科 教授
日本医科大学 消化器内科 講師
東京慈恵会医科大学 内科学講座消化器・肝臓内科 教授
東京慈恵会医科大学 内視鏡科 講師
東京慈恵会医科大学 内視鏡科
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学 教授
千葉大学附属病院 光学医療診療部
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学
千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学
札幌医科大学医学部 内科学第一講座 教授
札幌医科大学医学部 内科学第一講座 講師
札幌医科大学医学部 内科学第一講座

【監修】

獨協医科大学 学長

【編集】

名古屋大学 大学院医学系研究科 消化器内科学 教授
獨協医科大学 医療情報センター 教授
自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門 教授
富士フイルム国際光学医療講座

中島 淳 先生
遠藤 宏樹 先生
酒井 英嗣 先生
加藤 淳二 先生
佐藤 康史 先生
佐川 保 先生
西村 直之 先生
小池 和彦 先生
渡部 宏嗣 先生
山田 篤生 先生
小林 由佳 先生
荒川 哲男 先生
渡辺 憲治 先生
亀田 夏彦 先生
田中 信治 先生
岡 志郎 先生
松本 主之 先生
江崎 幹宏 先生
木下 芳一 先生
天野 祐二 先生
結城 崇史 先生
岡 明彦 先生
楠 龍策 先生
中村 哲也 先生
生沼 健司 先生
坂本 長逸 先生
藤森 俊二 先生
田尻 久雄 先生
斎藤 彰一 先生
相原 弘之 先生
後藤 秀実 先生
大宮 直木 先生
中村 正直 先生
横須賀 收 先生
佐藤 徹 先生
新井 誠人 先生
齊藤 昌也 先生
佐塚 小百合 先生
松村 倫明 先生
篠村 恭久 先生
有村 佳昭 先生
山下 健太郎 先生

寺野 彰 先生

後藤 秀実 先生
中村 哲也 先生
山本 博徳 先生

2011年3月1日現在

カプセル内視鏡 FICE に関して カプセル内視鏡への FICE の応用

獨協医科大学 医療情報センター 教授 中村 哲也 先生
ギブン・イメージング株式会社
富士フイルム株式会社 高橋 遼

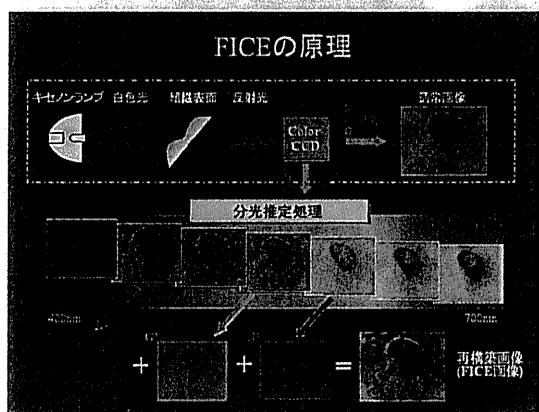
FICE の原理

FICE は、2005年に三宅洋一(千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター)と神津照雄(千葉大学医学部付属病院 光学診療部), フジノン株式会社(現富士フイルム株式会社)によって共同開発された分光推定画像を使用した Image-Enhanced Endoscopy (IEE)である。FICEとはFlexible spectral Imaging Color Enhancementの略称であり、分光画像(spectral Imaging)を自由に組み合わせて(Flexible), 色の差を強調する(Color Enhancement)ということの意味している。

FICEの基本的な概念は図1に示すとおりであるが、ポイントは白色光で得られる内視鏡画像から、対象物の分光反射率を推定し分光画像を作成することにある。

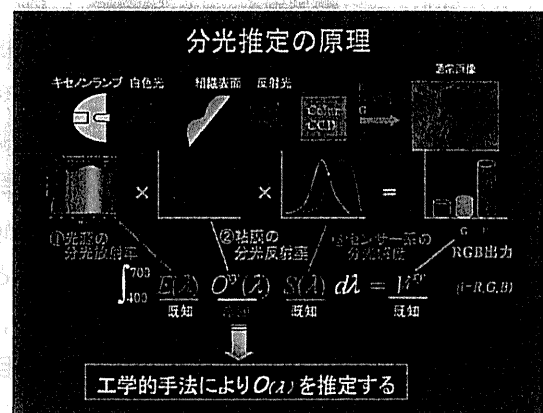
内視鏡画像を簡略化して考えると図2に示すように3つの要素の掛け合わせで表示されていると考えることが出来る。①光源の分光放射率, ②粘膜の分光反射率, ③センサー系の分光感度である。①と③については、既知の情報であり、分光画像を作成するために必要な②粘膜の分光反射率を工学的的手法により推定し、画像化したのが FICEである。(詳細に関しては三宅らの論文・文献1) 2) 3)を参照)。

図1 FICE の概念図



内視鏡の先端より白色光を照射し、粘膜表面からの反射光を内視鏡のCCDで受光する。CCD上のRGB信号を基に波長毎の分光画像を演算処理で算出(推定)し、R,G,Bに任意の波長の分光画像を割り当てることでFICE画像としてリアルタイムに画面にカラー表示する。

図2 分光推定の原理



内視鏡画像は簡略化して考えると、①光源の分光放射率(照明光が各波長の光をどのような割合で照射しているのかという割合), ②粘膜の分光反射率(照射した光に対して粘膜が各波長の光を反射する割合), ③センサー系の分光感度(反射された各波長の光を認識できる感度)の掛けあわせで表示される。①と③が既知より工学的的手法を用い②粘膜の分光反射率が推定可能となる。

富士フィルム株式会社製の内視鏡プロセッサAdvancia及びSapientia(オプション)に搭載されているFICEでは上記の分光推定手法を用い、内視鏡の先端に組み込まれているCCDから得られるRGB信号を基に400nmから700nmまでの分光画像を5nmおきに61画像推定することができる。その分光推定画像をR,G,Bそれぞれのカラーフレームに対応させ、RGB画像として再表示することで、IEE画像を作成している。

今回、ギブン・イメージング社が発売したRAPID® (Reporting and Processing of Images and Data) Access 6.5に搭載されているカプセル内視鏡FICEも原理に関しては通常内視鏡FICEと同じで、白色光で撮影されたカプセル内視鏡画像をRAPID® ワークステーションに転送した後に、RAPID® 内部で分光画像を作成し、IEE画像として再表示している。ただし、カプセル内視鏡では、胆汁の有無や腸管の拡張が出来る/出来ない等、通常内視鏡とは観察条件が異なることから、使用目的や波長等の設定条件を変えている。

カプセル内視鏡向けFICE波長設定にあたって

カプセル内視鏡は、通常内視鏡と違い腸管を送気により拡張することができず、また、胆汁・腸液等を洗い流すこともできないため、FICE設定にあたっては、通常内視鏡とは違い、こういった観察条件の違いを考慮する必要があった。また、通常内視鏡向けFICEのようにプリセットが10種類、さらに独自に設定できる組み合わせが無数にあると、むしろ臨床現場では使い辛いと考え、目的・狙いを絞ることにより3種類程度の設定に留めることを考えた。現行のカプセル内視鏡は時刻・場所・方向などの観察条件をコントロールすることができず、術者が見たい時刻・見たい箇所を見たい方向から見る事が出来ず、拡大観察も行うことが出来ない。そのため、カプセル内視鏡向けFICEは精査を目的とはせず、ディテクションを主目的に作成するのが望ましいと考えた。

ディテクションの対象としては、特に小腸内に多いangiectasia等の血管性病変のような赤い病変をとりあげた。加えて、カプセル内視鏡では胆汁・腸液等を除去することが難しいため、胆汁越しに病変を観察する機会が多くなることから、胆汁に特有と思われる分光推定画像を用い、胆汁を透かして見るか、もしくは発赤や血管等から大きく離れた色に胆汁を染めるのが良いと考えた。胆汁に着目すると、量が少ない画像と一般的な画像、さらには胆汁と出血とが混ざった画像の3種類に分けることができ、それぞれの状況に合わせた3種類のカプセル内視鏡FICEチャンネル(以下「FICE 1, FICE 2, FICE 3」で示す)を設定することとした。

3種類のカプセル内視鏡向けFICE画像はFICE 1が赤系、FICE 2が青系、FICE 3が黄緑系の色合いで再現されるが、上記を踏まえて共通のコンセプトを持たせた。

1) 発赤や血管等の赤いものは赤く強調し、表2に記す「使用に適した観察条件」で観察した場合、胆汁は赤以外の色に着色する。

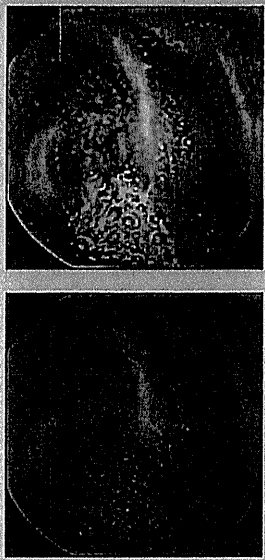
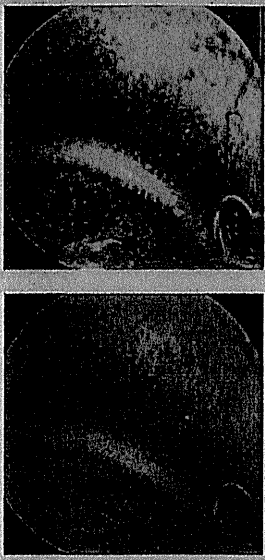
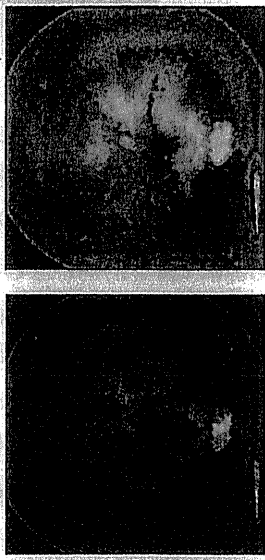
2) 3種類のFICE設定は病変の種類によって使い分けるのではなく、観察条件、特に胆汁の多少、によって使い分ける。

続いてそれぞれのFICE設定固有の特徴を表1に記す。

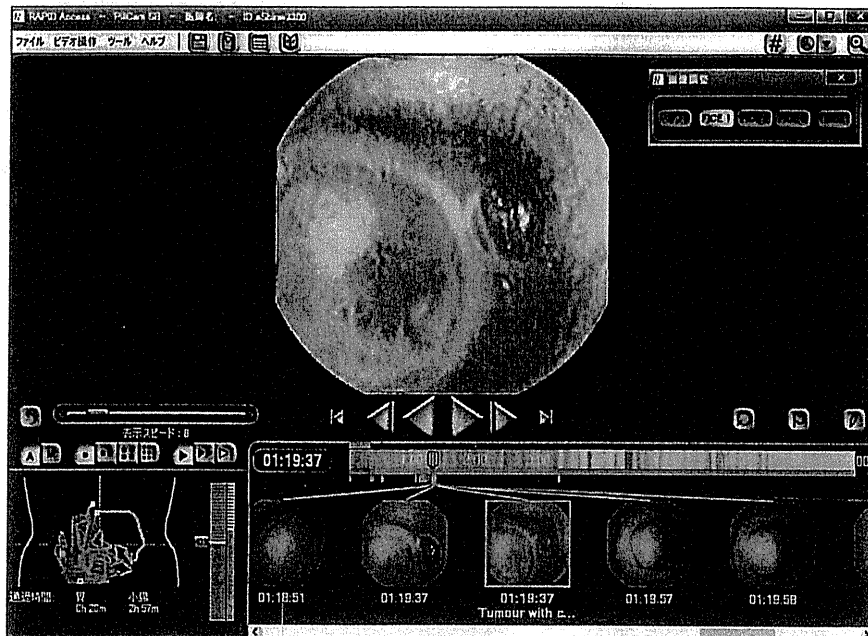
カプセル内視鏡 FICE に関して カプセル内視鏡への FICE の応用

カプセル内視鏡向け FICE の特徴

表1 カプセル内視鏡向け FICE の特徴

	FICE 1	FICE 2	FICE 3
全体的な色合い	赤系	青系	黄緑系
波長セット	R595 G540 B535	R420 G520 B530	R595 G570 B415
波長選定の根拠	ビリルビン(胆汁の着色成分)の透過波長	ヘモグロビンの吸収ピーク波長	FICE 1&FICE 2のミックス
狙い	胆汁を透かして観察し、胆汁下の粘膜の色調変化を、上下部の通常内視鏡検査のように強調する	胆汁をあえてシアンに着色することで、血液や血管、発赤部分と反対色の関係とし、色差を大きくする	血液と胆汁の混ざった胆汁とを色分けする
症例画像例 上: FICE画像 下: 通常画像			
使用に適した観察状態	出血・濁りがない、比較的良好な状態	胆汁が薄く、近接で観察する状態	胆汁と出血が混ざった状態
注意点	胆汁に血液などが混ざり茶褐色を帯びると、胆汁を赤く染めて強調してしまう	胆汁が増えるに従い青暗く見難い画像になる	出血がない場合には、画面が明るすぎる事がある

PillCam® カプセル内視鏡専用ソフトウェア [RAPID® Access 6.5]



使用案と今後の展望

カプセル内視鏡向けFICEの実際の使用方法については、今後広く使用されていくに従い研究され確立していくと考えるが、各FICEチャンネルのコンセプトから、例えば、クイックビューとFICE 1もしくはFICE 2とを併用し、血管性病変等の赤い病変の拾い上げチェックに使用したり、あるいは、SBI (赤色領域推定表示: Suspected Blood Indicator) とFICE 3とを組み合わせることで、SBI画像の中から胆汁等の影響がある画像を除き、血液が写っている画像のみを抜き出せたりするのではないかと考える。

RAPID® 6のカプセル内視鏡FICEを使用してみると操作性に関しては改善の必要性もみられるが、国内で販売されたRAPID® Access 6.5ではFICE専用の切り替えボタンが加わっている。いずれにしても、ギブソン・イメージング社の技術に富士フイルム株式会社の画像処理技術が加わることで、強力な診断ツールが加わったことは確かであり、今後のCAD (Computer Aided Diagnosis) 時代を見据え、読影時間の短縮化や、拾い上げ診断能の更なる向上等の発展を大いに期待したい。また、カプセル高画素化に伴う、質的診断・範囲診断への展開や、既に欧米では薬事認可も始まっている食道用カプセル内視鏡や大腸用カプセル内視鏡への展開も期待したい。

獨協医科大学 医療情報センター 教授 中村 哲也 先生

参考文献

- 1) 三宅洋一: デジタルカラー画像解析評価 (東大出版会, 2000)
- 2) 三宅洋一編: 分光画像処理入門 (東大出版会, 2006)
- 3) Y.Miyake, T.Kouzu, S.Takeuchi, T.Nakaguchi, N.Tsumura and S.Yamataka:
Development of New Electronic Endoscopes Using the Spectral Images of an
Internal Organ, Proc. 13th CIC13, 261-263 (Scottsdale, 2005).