

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 $16.2 \pm 8.2$  mm (3~60 mm)、肉眼型はIp 6例、Isp 4例、Is 3例、IIa 3例、IIa + IIc 1例、不明1例であった。平均腫瘍径は $19.7 \pm 9.2$  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な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 $22.0 \pm 21.1$  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IIa + 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 $64.4 \pm 11.2$  歳(19~93歳)、平均腫瘍径は $15.7 \pm 8.3$  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、IIa 45例、IIa + IIc 24例、IIc 9例、そのほか23例であった。平均観察期間は $39.5 \pm 36.7$  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 ( $\mu\text{m}$ )			$p = 0.0016$
$1,000 >$	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 ( $\mu\text{m}$ )	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」<sup>1)</sup>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<sup>4)~6)</sup>と相関しないとの報告<sup>7)~9)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。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」<sup>1)</sup>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を考慮した一定条件のもとでは、浸潤実測値1,500~2,000 $\mu$ m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<sup>12)~15)</sup>。また、SM水平浸潤距離を参考にするとといった報告<sup>16) 17)</sup>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<sup>18)~20)</sup>。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 $\mu$ m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<sup>21) 22)</sup>。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 $\mu$ m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”<sup>16)</sup>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”<sup>15) 23)</sup>“癌の異型度 (高異型度癌, 低異型度癌)”<sup>24)</sup>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<sup>25)~27)</sup>。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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  未満の症例では、1,500  $\mu\text{m}$  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<sup>28)~30)</sup>、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 年間は厳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<sup>31)~35)</sup>。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<sup>32)</sup>や、5 年間は厳重にサーベイランスする必要があるとする報告<sup>33) 34)</sup>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」<sup>36)</sup>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, Fränlund 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) Teixeria 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ク—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- $\alpha$ ) 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 <sup>1)</sup>, Shinji Tanaka,  
Hiroyuki Kanao <sup>2)</sup>, Masahiro Igarashi <sup>3)</sup>,  
Kiyonori Kobayashi <sup>4)</sup>, Yasushi Sano <sup>5)</sup>,  
Yusuke Saitoh <sup>6)</sup>, Hironori Yamamoto <sup>7)</sup>,  
Yutaka Saito <sup>8)</sup>, Hiroyasu Iishi <sup>9)</sup>,  
Takashi Joh <sup>10)</sup>, Nobuo Aoyama <sup>11)</sup>,  
Sumio Tsuda <sup>12)</sup>, Shin-ei Kudo <sup>13)</sup>,  
Naoyuki Uragami <sup>14)</sup>, Toshiaki Watanabe <sup>15)</sup>,  
Takayuki Matsumoto <sup>16)</sup>, Takeshi Terai <sup>17)</sup>,  
Yoichi Ajioka <sup>18)</sup>, Yo Kato <sup>19)</sup>,  
Takahiro Fujimori <sup>20)</sup>, Akinori Iwashita <sup>21)</sup>,  
Shingo Ishiguro <sup>22)</sup>, Tadakazu Shimoda <sup>23)</sup>,  
Ko Nagasako <sup>24)</sup>, Kenichi Sugihara <sup>25)</sup>,  
Tetsuichiro Muto <sup>26)</sup>

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  $\mu$ 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えます。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えます。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えますけれども、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、「これほど

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、それこそ日本のトップの先生がおられますので、いろいろなことをお答えいただけると思えます。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ふものかについて、田中先生どうでしょう。従来診断手法は、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 $\alpha$ -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。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。トライツ靭帯を越えるのに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すばらしい技術だと思いますし、正しく継承していけ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？

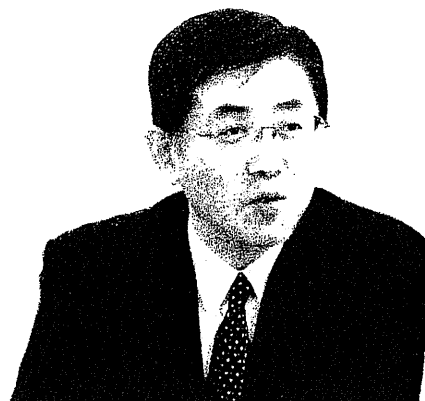
**松井** 小腸内視鏡がもてはやされる理由に、それを使えばいろいろな疾患がみつきやすくなります。それと同時に、小腸に基づく症状の患者さん、あるいは疾患が、どうも少し増えたようです。あるいは、診断できるようになっただけかかもしれませんけれども、この件に関する印象は、専門にしておられる田中先生どうでしょう。データに基づいてでも、どちらでも結構なのですけれども、どんなものでしょうか。小腸検査数の推移とか、そういうところで、先生のところでは多くの検査をやっておられると思うのですけれども。

**田中** うちの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angiodysplasia（angioectasiaと同義語、血管拡張症）が見つかった（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、最初に見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か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つではないかと思えます。

松井 抗凝固剤なんかで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、食べるものには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、「そのまま様子をみてください」とか、婦人科のほうで鉄剤を漫然と飲んでいて、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

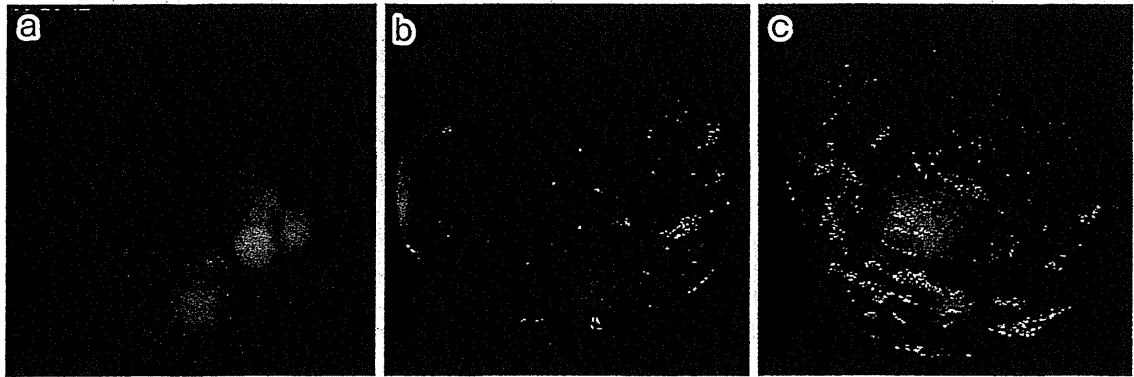
含めて積極的に施行しているほうですが、OGIB以外でも、小腸に何らかの局在病変を疑われる患者さんは積極的にやったほうがいいと思います。先ほど大宮先生のほうからクローン病の話が出ましたが、初期のびらん・潰瘍、小潰瘍程度のクローン病だといいますが、しっかりとした狭窄性病変がある患者にカプセル内視鏡を飲ませると、カプセルが滞留（retention：カプセルが消化管の狭窄部の口側に2週間以上とどまること）により腸閉塞をおこす可能性があります。したがって、カプセル内視鏡検査を行う場合は、その適用判断が極めて重要になります。もちろん現在は、OGIBしかカプセル内視鏡検査の保険適応になってないのですけれども…。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

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。

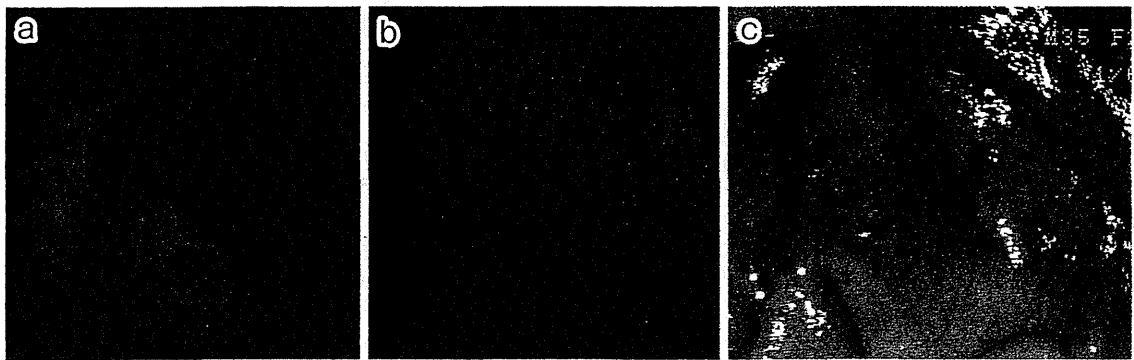
田中 年齢と臨床経過が非常に重要だと思います。徐々に増悪している症状には、病歴や臨床経過が極めて重要であり、背景に症状に連動したストレスなどIBSを強く示唆する状況であれば、そう無理してやらないかもしれないですけれども。

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。

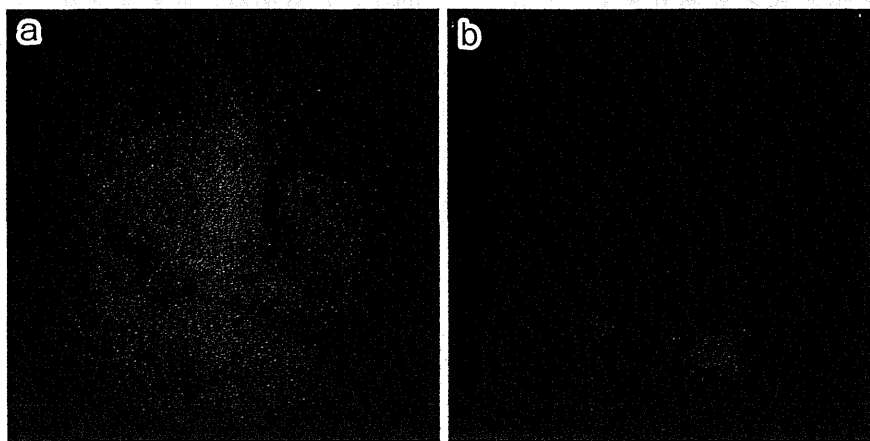
大宮 まずカプセル内視鏡ですかね。



**Figure 1.** a: Follicular lymphoma のカプセル内視鏡 (VCE) 写真. b: Follicular lymphoma のダブルバルーン小腸内視鏡検査 (DBE) 写真. c: Follicular lymphoma の DBE 写真, 色素散布像 (広島大学光学医療診療部提供).



**Figure 2.** a: 血管性病変 (angioectasia) の VCE 写真. b: 露出血管をともなった血管性病変 (hemangioma) の VCE 像 (広島大学光学医療診療部提供). c: 血管性病変 (angioectasia) の DBE 像 (名古屋大学消化器内科提供).



**Figure 3.** a: 血管奇形, VCE 写真. b: 血管奇形からの活動性出血 (VCE) (獨協医科大学医療情報センター提供).

松井 そうですね. どちらの検査を先にやるかという問題に関してご意見をください.

大宮 現在, カプセル内視鏡は原因不明の消化

管出血にしか保険適用はありませんが, 上下部消化管内視鏡で異常がないが肉眼的にわかる出血や, 貧血をともなって便潜血陽性を繰り返す患者

Table 4. ダブルバルーン内視鏡の適応

小腸疾患の精査
小腸疾患の治療
止血
ポリープ・腫瘍摘除
狭窄に対するバルーン拡張, ステント留置
異物除去
術前マーキング
大腸内視鏡挿入困難例における大腸内視鏡検査
術後再建腸管を介する膵胆管造影, 処置

名古屋大学消化器内科

さんは小腸出血を疑って検査をします。カプセル内視鏡は患者さんの苦痛がないのが最大の利点でスクリーニングに適した内視鏡です。ただ内腔面しかみえませんので、施行前に、滞留を防ぐ意味でも必ずCT（可能な限り造影CT）検査を行い、狭窄、粗大病変、小腸壁内・壁外病変を確認しています。ダブルバルーン内視鏡までやるのはどういう症例かといいますと、病変がわかった場合の生検を含めた確定診断・治療、たとえすべての検査で異常がなくても小腸疾患が疑わしいときは患者さんと相談してダブルバルーン内視鏡を行うようにしています（Table 4 ダブルバルーン内視鏡の適応）。先ほど松井先生がいわれた腹痛というのは非常に悩ましくて、うちも腹痛で小腸の精査を依頼されることがときどきあります。しかし、精査しても病変がないことがほとんどです。しかし、まれですが小腸癌があったり、濾胞性リンパ腫があったりした経験がありますので、有所見率は低いのですが、1度は器質性病変を除外する目的で検査してあげてもいいんじゃないかと考えています。

中村 そういう患者さんは、貧血がなくても腹痛だけで検査をするのでしょうか。

大宮 はい。

中村 小腸腫瘍の場合は、腹痛だけでなく貧血を合併している人が多いと思うのですが。

大宮 ある小腸癌の患者さんは貧血がありませんでした。その方は10年前くらいから食後の腹痛、腹部膨満、腹鳴があり、5年くらい前からがんセンターとかいろいろな病院で精査したけれど

も異常がないと。しかし、腹痛が増強するので調べたところ小腸癌の多発肝転移、腹膜播種、多発骨転移の状態でした。また、ある濾胞性リンパ腫の患者さんも7年くらい前から食後の腹痛を訴えており、便秘時やストレス時に悪化することから過敏性腸症候群と診断されていました。最近貧血が進行するので精査したところ、Stage IVaの小腸濾胞性リンパ腫でした。

中村 むしろ、原発不明腫瘍みたいな状態ですね。

大宮 そうですね。多分4年前に……、4年前だったらわからないかもしれないですけども、2~3年くらい前にカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡をやってあげていたらよかったのかな、という症例もあったものですから。

田中 それと、欧米の研究論文のほとんどが、全小腸が観察できてなくても、小腸内視鏡検査を施行した1症例としてカウントし有所見率などのデータを出していますよね。カプセル内視鏡検査では、通過速度や小腸内の残渣のために全小腸を観察できないことがありますけど、そのようなときは、僕たちは経肛門的にダブルバルーン小腸内視鏡検査を追加します。先生たちはどうされていますか。

大宮 そうするようにしています。欧米は技術的なこともあると思いますが、経肛門的ダブルバルーン小腸内視鏡の頻度が少ないですね。

松井 ダブルバルーンのほうがどちらかというところになる検査だと思えるのですけれども、必ずカプセルをやってからダブルバルーンをやるのか。両方ある施設ばかりではないと思うのですけれども、そのへんの……。

中村 その前に、カプセル内視鏡の適応について話させていただいてもいいでしょうか。

松井 はい。

中村 田中先生も大宮先生も既にお話しになりましたが、日本のカプセル内視鏡の保険適用は、「上部消化管検査および下部消化管検査を実施し、原因不明の消化管出血をとまなう小腸疾患の診断を行うために使用した場合」となっています。だから、小腸造影は必須ではないのです。ど

ういう場合を臨床的な適応にするのかは、施設によって違うと思いますが、少なくとも鉄を飲んでいてもご本人が消化管出血や貧血で困るのであれば、鉄剤投与を中止してカプセル内視鏡をしてもいいんじゃないかと思います。ちなみに ASGE (アメリカ消化器内視鏡学会) のガイドライン (ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. GI Endoscopy 63;539-545:2006) では、小腸用カプセル内視鏡 (PillCam SB) の適応は、以下のようになっています。

- ・ Obscure GI Bleeding-including iron deficiency anemia.
- ・ Suspected Crohn's disease.
- ・ Suspected small intestinal tumors and surveillance in patients with polyposis syndromes.
- ・ Suspected or refractory malabsorptive syndromes (eg, celiac disease).

日本では適応を拡大するためには治験が必要になりますが、今後もっと保険適用病変を広げていかななくてはならないと思います。

**松井** 日本で適用になった OGIB, 慢性貧血を含めて、そういう患者さんの訴えがあれば、疾患を強く医師が疑ったら適応となるのですけれども、そういう場合の診断率。アウトカムですか、診断効率というのですか。カプセル内視鏡の診断効率についてはいかがですか。

**中村** ICCE (International conference on capsule endoscopy) が 2006 年に行ったコンセンサスミーティングの内容がインターネットで公表されていますが (<http://www.icce.info/en-int/Pages/Consensus.aspx>), その中の消化管出血に関するコンセンサスにおいて、'accuracy of diagnostic interpretation' としてデータが示されています。それによると、診断感度が 90~100% になっています。このカプセル内視鏡のファインディングをどう解釈するかということですが、そのファインディングが最終的なアウトカム、つまり出血源とか小腸の腫瘍に結びつかないケースもあるというのは、海外でも問題になっているようです。

**松井** そうですね。少なくとも 10~20% くらいは、小さなびらん、ほぼノーマルな方にもみつ

かるということがあるようですね。ただ、冒頭に先生がいられた大変興味深い症例で、カプセル内視鏡を何回かやって初めて見つかった例があるのですけれども。そういうときに、非常に疑わしい場合にはダブルバルーン内視鏡までいくのかどうか、そのへんはいかがでしょうか。

**中村** われわれが小腸内視鏡を始めた最初の頃つまり 2003 年には、カプセルの写真だけをみて最終診断に結びつくようなアトラスが存在していませんでした。Given Imaging 社が出版した英語版のアトラスはありましたが、小腸疾患の写真の 5 分の 1 近くが、日本ではほとんどないセリアック病などの吸収不良症候群でした。ですからその当時は、カプセルをやって、同じ患者さんのダブルバルーンの内視鏡写真をみて対比していました。しかしダブルバルーン内視鏡のアトラスもまだその当時は出ていなかったの、最終的に生検をして最終診断をするという症例が多かったです。最近では、カプセル内視鏡の症例数が増えてきて小腸疾患診断に対する経験も重ねてきましたので、ある程度はカプセルの所見だけで、たとえば GIST (gastrointestinal stromal tumor) というのがわかるようになってきました。したがって、カプセル内視鏡に続いて手術を依頼するとか、あるいはダブルバルーンで点墨して病変部位を明らかにしてから手術するというように、検査から治療までの経過がかなり短縮されるようになってきました。最初の頃は、カプセル内視鏡の小腸画像はみたことなかったですからね。

**大宮** まあ、そうです。

**中村** 2003 年以前は、実際にはみたことがない病変を疑っているわけですから、小腸に何かあると疑っただけでいきなり手術というのは、無謀な話だったと思います。

**大宮** ですが、カプセル内視鏡だけで確定診断できるというのはなかなか難しいと思うのですよね。たとえば、「何か腫瘍がある。これは上皮性のがんかな」と思っていたら、実は有茎成の内視鏡でとれるようなポリープだったりとか、GIST でも一部しか捉えられてなくて見逃したりすることもありますので、カプセル内視鏡だけで診断治

Table 5. 4種の診断法の精度比較—前向き試験

	患者数	診断感度	診断特異度
カプセル内視鏡	27	10/12 (83%)	8/15 (53%)
CT小腸造影	41	18/22 (82%)	17/19 (89%)
大腸内視鏡	36	14/19 (74%)	17/17 (100%)
バリウム経口造影	38	13/20 (65%)	17/18 (94%)

Solem CA, et al : Gastrointest Endosc 68 : 255-266 : 2008 より引用

療していくのは難しく、やはりダブルバルーン内視鏡で精査する必要はあるなと思います。

中村 腫瘍性病変は、特にそうですね。

大宮 はい。

松井 つい最近の雑誌GI Endoscopyに、プロスペクティブにCT小腸造影とかMR小腸造影、通常X線検査とカプセル内視鏡、合計4種類の検査をして、確定診断にどれが効率いいかと比較していました。プロスペクティブに診断決定能力という面からいうと、カプセルはちょっと落ちていました (Table 5, Solem CA, et al : Small-bowel imaging in Crohn's disease : a prospective, blinded, 4-way comparison trial. Gastrointest Endosc 68 ; 255-266 : 2008)。所見の拾い上げには大変有用ですが、診断特異度はそれほど高くないと思うのですけれども。

田中 カプセル内視鏡検査の拾い上げ診断能ですが、小さな上皮性病変には強いのですが、大きな粘膜下腫瘍には弱いです。いくつかの報告がありますし、うちでも見逃し例の経験があります。

中村 それは先生、読影の方法によると思います。

田中 でも、カプセル内視鏡では送気できませんから、小腸が収縮している状態で粘膜下腫瘍表面のびらんや潰瘍面を全然視認せずに通過すれば診断できません。カプセル内視鏡検査では、大きな粘膜性腫瘍は要注意だと思いますね (Figure 4a, b)。

中村 それは当然そうなんです、regional transit abnormality (RTA) という概念があって、ある部位1カ所に60分以上とどまってしまうような場合…。

田中 とどまらなかったらわからないでしょう。

中村 でも先生、大きな粘膜下腫瘍 (submucosal tumor ; SMT) であればほとんどとどまると思うんですよ。

田中 そういう具体的なデータがあるのですか。

中村 われわれは、SMTを疑った場合は、それでほとんど診断しています。だから多分、RTAをふまえた読影をしていないからではないでしょうか。

田中 それはぜひ先生、エビデンスとしてペーパーにしてください。

中村 RTAに関しては、既に英文論文が3つくらい出ています。その概念や読影方法がまだ広まっていないだけだと思います。ただ、それをやり出すと読影にかなり時間がかかることもあります。

田中 そのような所見で病変を疑いダブルバルーン小腸内視鏡検査を施行するというのですか。

中村 そうです。

松井 カプセルはそういう意味で、ほかの検査にもありがちな、偽陰性とか偽陽性が一定の頻度でおきうるということでしょうね。そのへんは、経験することがあるかもしれませんが、最近はずいぶん決定的な診断能力も上がってきて、アトラスもあるのですが。

中村 ただダブルバルーンでも、やはり見逃しがありますよね。1回で100%見落としが無いとはいえない。

田中 死角がありますからね。癒着もあります。ただいえることは、施行したことがない、みたことがない人が考えている以上に、カプセル内視鏡はよくみえるということですよ。

大宮 全体的にいうと間違えてない。それはそうですね。

松井 疾患がしっかりあって、これで本来診断できるはずだという、そういう診断能力というのは、大雑把に言ってカプセルってどんなものだと説明したらいいのでしょうか。だいたい半分です。



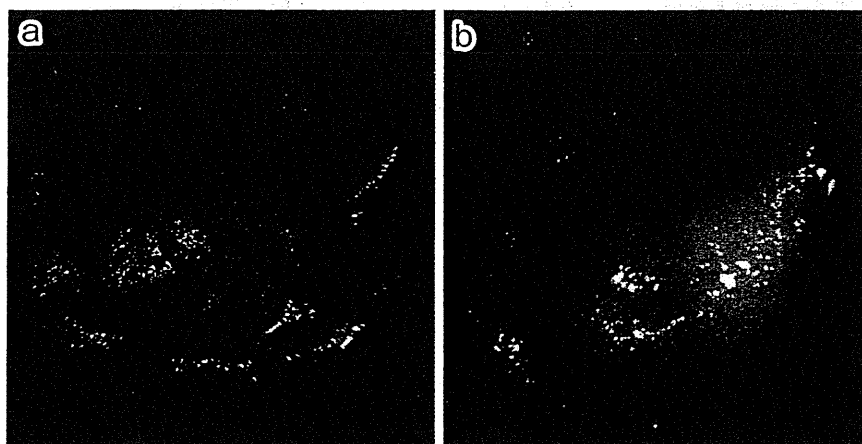


Figure 4. a: 管腔外に発育した粘膜下腫瘍 (GIST) の DBE 写真. b: 粘膜下腫瘍 (GIST) の DBE 写真, 4a の色素散布像 (広島大学光学医療診療部提供).

か, 70%, 80%, 90% ですか.

田中 先ほどいわれたような読影方法ではなく, 普通にワークステーションのテレビモニター画面をみて読影していても, 大きな内腔に突出してない粘膜下腫瘍を除けば, ほとんどの病変が診断できると思いますか…

松井 診断能は高いと考えていいわけですね. 病変の存在診断は非常に高いというのですが, 診断確定能力という面からいうとどうなのでしょう. 次にダブルバルーン内視鏡のこともお聞きしようと思うのですが, 「カプセルだけでいいのではないか」ということにもなるのかもしれない.

中村 病歴も必要になりますが, カプセル内視鏡単独で診断可能な患者さんというのは, NSAIDsによる小腸粘膜傷害の場合です. ダブルバルーン内視鏡を他院で行ったのに出血源が不明で, 当院でのカプセル内視鏡所見では, 多発性のびらんが小腸上部に多くみられ, 胃にもびらんがある症例を経験しました. ご本人はNSAIDsを飲んでいる自覚はなかったのですが, よく聞いてみたら, 頓服で飲んでいた頭痛薬の約束処方の中にポンタールが入っていました. 別の方も他院からの紹介で原因不明消化管出血でしたが, カプセル内視鏡で小腸に多発性の潰瘍を認め, 念のために紹介元とは別の病院の処方を調べてみると腰痛のためにロキソニンが処方されていました. このようなNSAIDsによる小腸粘膜傷害は, NSAIDs

の内服を中止して経過をみると出血はおさまり, 貧血は改善し, カプセルで再検すると病変が全部きれいに治っていることがわかります. ダブルバルーンをせずに, カプセルだけで診断と経過観察ができるわけです.

松井 先生がまとめられて, 多施設の小腸研究会の多施設研究レポートを出されて, 内視鏡学会雑誌に掲載されていますが, ご説明ください.

中村 2007年3月号の日本消化器内視鏡学会雑誌 (Gastroenterol Endosc 49;324-334:2007) ですね.

松井 あの中にも, まだ診断がすべてできてない. その後にフォローアップしたらというような, そういう診断の仕方だった. あれはどのような成績だったか, 先生, 教えてもらってもいいでしょうか.

中村 197件, 185症例の患者さんを対象にして, その中で原因不明消化管出血135例の追跡調査を行いました. カプセル内視鏡検査終了後8カ月以上経過を追って確定診断をえたのは, 135症例中の70症例でした (Table 6, 上記文献の Table 7). 残りの65症例についても, それからさらに1年間追跡調査を行いました (Table 7, 上記文献の Table 9). 追跡調査が可能であった症例のうち治療や追跡調査が行われたのは33例で, そのうち27例でダブルバルーン内視鏡が追加検査として行われましたが, それで確定診断がついたのは4例, 疑診例が1例という結果でした. 最近

**Table 6.** 原因不明消化管出血症例のうち2005年6月末までに確定診断がついた70症例の内訳  
Gastroenterol Endosc 49 ; 324-334 : 2007 より引用

病変およびその詳細	症例数	%
1. 潰瘍・びらん <sup>1</sup>	24	34.3
潰瘍 <sup>1</sup>	17	24.3
びらん	7	10.0
2. 血管性病変 <sup>1</sup>	18	25.7
Angiodysplasia <sup>1</sup>	14	20.0
小腸静脈瘤	3	4.3
PHE <sup>2</sup>	1	1.4
3. 腫瘍性病変	12	17.1
GIST <sup>3</sup>	3	4.3
良性ポリープ	3	4.3
小腸腺癌	2	2.9
悪性リンパ腫	1	1.4
転移性腫瘍 (腺癌)	1	1.4
カルチノイド	1	1.4
粘膜下腫瘍 (脂肪腫)	1	1.4
4. クロウン病	7	10.0
5. 小腸外病変	6	8.6
大腸癌	2	2.9
GAVE <sup>4</sup>	2	2.9
胃潰瘍	1	1.4
慢性膵炎	1	1.4
6. ベーチェット病	2	2.9
7. その他	2	2.9
小腸憩室	1	1.4
異常所見なし	1	1.4

1. 潰瘍と Angiodysplasia が重複した症例を1例含む。Angioectasia と同義語
2. PHE : portal hypertensive enteropathy
3. GIST : gastrointestinal stromal tumor
4. GAVE : gastric antral vascular ectasia

海外からいくつか報告がありますが、出血してからどれくらいのタイミングでカプセルあるいはダブルバルーン内視鏡をするのかということが大事なようです。最初の検査で診断できなければ、再び出血したタイミングで再検（私はカプセルを選択しますが）することで、診断につながる。今後は、そういう診断の仕方になっていくのではないかと思います。

**松井** 消化管出血が小腸からとわかっているの

に、なかなか診断できずに、動静脈奇形何かでもなかなか……。手術していると、「どうしてこんなのがわからないのだろう」というのがときどきありますね。

**中村** カプセル内視鏡検査目的の紹介患者さんの中でよくあるのが、受診する前に紹介元の病院で1カ月なり入院していて、ありとあらゆる検査をして何もわからず、そのうち出血がおさまってしまうような場合です。中には患者さんがカプセルをしたいというのを、「いや全部検査してから」ということで、出血や貧血が完全におさまってから紹介されてくることもあります。このような場合は、カプセル内視鏡をやってみたら、出血は止まっているし、出血源もはっきりわからないということが多いです。同じ患者さんが再出血した際にすぐにカプセル内視鏡を再検したら、はっきり空腸の上部からの出血がわかったということもありますので、やはり検査するタイミングが大事だと思います。

**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？**

**松井** ダブルバルーンとカプセル内視鏡、どちらがナチュラルかという。どちらかではみえて、どちらかではみえないという経験はおありですか。

**田中** カプセル内視鏡検査で認めた微小病変をダブルバルーン小腸内視鏡検査で確認しようとしてもみつからないことがときどきありますよね。カプセル内視鏡検査疑陽性所見で、本当に病変があったかどうかは不明ですが…。

**松井** 大宮先生はそのへんは厳密に比較をしておられると思いますが、どちらでやるかというのもあるのですが、一般的に有所見率はどちらが高いですか。

**大宮** 有所見率は、小さな発赤なども入れますとカプセル内視鏡のほうが所見は多いのですが、それをダブルバルーン内視鏡検査で確認できない場合も多く、病変診断率からすると有意差はないという結果になりました (Table 8, Gastrointest Endosc 66 (3 Suppl) ; S72-77 : 2007)。しかし、その後症例の増加にともない再検討したところダブ

Table 7. 原因不明消化管出血症例のうち2005年6月末時点で診断未確定65症例の追跡調査 Gastroenterol Endosc 49; 324-334: 2007より引用

カプセル内視鏡所見	症例数	%
1. 出血原因不明	30	46.2
追加検査あり	15	23.1
1) ダブルバルーン	14 (クローン疑い1, 不明13)	
2) 手術	1 (メッケル憩室)	
追加検査なし	15	23.1
1) 出血なく経過観察中	11	
2) 経過不明	2	
3) 死亡	2 (肝癌, 脳出血)	
2. 腫瘍性病変およびその疑い	12	18.4
追加検査あり	6	9.2
1) ダブルバルーン	3 (不明3)	
2) 手術	2 (GIST*2)	
3) 内視鏡治療	1 (十二指腸乳頭部腺腫)	
追加検査なし	6	9.2
1) 出血なく経過観察中	3	
2) 経過不明	2	
3) 死亡	1 (肝癌)	
3. 潰瘍・びらん	11	16.9
追加検査あり	6	9.2
1) ダブルバルーン	5 (薬剤 (NSAIDs) 性2, 不明3)	
2) 小腸内視鏡	1 (不明→後日再出血)	
追加検査なし	5	7.7
1) 出血なく経過観察中	2	
2) 経過不明	2	
3) クローン病疑い	1	
4. 出血・血管性病変	10	15.4
追加検査あり	5	7.7
1) ダブルバルーン	4 (静脈瘤1, 不明3うち死亡2)	
2) 内視鏡治療	1 (回腸 Angiodysplasia)	
追加検査なし	5	7.7
1) 出血なく経過観察中	4	
2) 再出血	1	
5. 小腸外病変(十二指腸潰瘍)	2	3.1
追加検査あり	1	1.55
1) ダブルバルーン	1 (十二指腸潰瘍)	
追加検査なし	1	1.55
1) 出血なく経過観察中	1	

\* GIST : gastrointestinal stromal tumor

ルバルーン内視鏡の診断率のほうがカプセル内視鏡に比し有意に高いという結果になりました。カプセル内視鏡は1回の検査で、簡便に苦痛なく全小腸が観察できるというのが最大のメリットです

が、欠点は十二指腸や上部空腸は通過速度が速くて、小さな病変や大きな病変ですら見落とすことがあるということは気をつけておかなければいけません。あとメッケル憩室の診断率も25%くら

Table 8.

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡の有所見率の比較\*

		カプセル内視鏡		合計
		陽性	陰性	
ダブルバルーン内視鏡	陽性	30	9	39
	陰性	18	17	35
	合計	48	26	74

\* P = .12, exact McNemar test

Gastrointest Endosc 66 (3 Suppl) : S72 - 77 : 2007  
より引用

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡の診断率の比較\*

		カプセル内視鏡		合計
		陽性	陰性	
ダブルバルーン内視鏡	陽性	30	9	39
	陰性	7	28	35
	合計	37	37	74

\* P = .12, exact McNemar test

Gastrointest Endosc 66 (3 Suppl) : S72 - 77 : 2007  
より引用

います。通常の内視鏡検査でも、憩室というのは送気しないとみえないですね。だから、メッケル憩室やそのほかの憩室でも、たまたまカプセルが憩室内に入りでもしなければ診断できないことが多いと思います。入ったら入ったで、それはトラブルにつながる可能性があります。そういう意味で、憩室の診断に関しては、カプセル内視鏡はちょっと辛いかなという気がします。

松井 山地先生、ここでいかがでしょうか。原因不明の消化管出血の患者さんがこられたら、先生はどういうふうに考えて、どういう検査をオーダーするのか。あるいは、治療するためには何かこれを教えてくれというのがありましたら。

山地 すごくたくさんの方を教えてください。本当に驚くばかりです。スクリーニングにはカプセル内視鏡は負担が少なく、患者にはいいと感じました。出血しているときであれば、すぐ止血をお願いするということなところでしょうか。たとえば、もう治まってしまったとか、上下部をやっているうちに止まってしまったといったときにどうするのがいちばんよいのでしょうか。すぐに直接電話をしてほしいして、というふうにしていいのか、予約をとって外来でお願いするのでもよいのでしょうか。あとは大宮先生のお話で、メッケル憩室のお話。大宮先生がお書きになった文献で、小腸出血の場合に年齢で45歳より下だったら先にシンチを行うことを検討したりと年齢からも考えるというのを読んで、「なるほど、そういう考え方も」とすごく驚いたのですが。

田中 シンチの陽性率はかなり低いですね。

大宮 当院では50%くらいですね。ちょうどいま、日本消化器病週間JDDW2008の発表のために再検討していますが、出血したメッケル憩室の異所性胃粘膜シンチグラフィの陽性率は54% (7/13) でした。

松井 どういうタイミングで小腸内視鏡に。まあ、出血エピソードからの時間というのですか。あるいは、すぐに止血にいくとか、いろいろなことがあると思うのですけれども。「こういうタイミングで送ってくだされば」というような、送ってくださる先生方へのご説明になるのでしょうか。

いしかありません。

松井 どちらの検査ですか。

大宮 カプセル内視鏡です。

松井 4人の方に病変があって、お1人くらいしかみつかっていないということですか。

大宮 そうです。ですから、メッケル憩室が疑われる場合はカプセル内視鏡検査がたとえ陰性だったとしても、ほかの検査でチェックする必要があるということです。

中村 おっしゃるとおりですね。現在の小腸用カプセル内視鏡 (PillCam SB) は、特に十二指腸下行脚は非常に早く通過しますから、ファーター乳頭が写っている確率がかなり低いです。ですからそのあたりの病変もみつけるために、視野角を広くした PillCam SB という改良型のカプセル内視鏡を Given Imaging 社が開発しています。憩室の診断については、送気をせずに生理的に近い状態で検査ができるというカプセル内視鏡が持っているメリットが災いしているのではないかと思