

頭表在がん」および「表在性の食道内多発がん」の検出率およびその精度を NBI システムと通常内視鏡を用いて比較検討する多施設共同ランダム化無作為試験を施行した¹⁰⁾。本試験では、初めに通常光観察、次に NBI 観察を行う群と、初めに NBI 観察を行った後に通常観察を行う群の 2 群に分け、食道がん患者に重複する「中・下咽頭表在がん」および「表在性の食道内多発がん」の検出率を NBI 観察と通常観察で比較した。

参加施設は、国立がんセンター東病院、同中央病院、東京慈恵会医科大学、昭和大学横浜市北部病院、川崎市立川崎病院の 5 施設である。

320 例の症例を登録し試験を終了し、最終解析で、従来の白色光では中・下咽頭および食道の早期癌がそれぞれ 8% (1/13), 55% (57/104) しか発見されなかったのに対し、NBI では 100% (15/15), 99% (103/104) が検出できた。その診断精度も中・下咽頭および食道での白色光 61.8%, 55.3% に比較し NBI では 89.7%, 90.2% という優れた結果が得られた。本試験の結果で、咽頭・食道部の早期癌発見には NBI 観察が 1st choice になる可能性が示唆された。これまで内視鏡診断精度に関する前向きな評価はなされたことが少なく、本試験のような研究がエビデンス作成に大きく貢献すると期待される。

IV) 今後の展望

IEE の進歩により、今まで発見が困難であった咽頭領域の扁平上皮癌が早期発見されるようになり、endoscopic mucosal resection (EMR) や endoscopic submucosal dissection (ESD) といった、従来行われていた外科的治療などに比べて侵襲の低い内視鏡治療例の報告も増加している^{11)~14)}。咽頭領域における局所治療の長期的成績は今後の課題であるが、患者 QOL に寄与することは間違いない。

咽頭癌のための検索をすべての内視鏡検査を受ける患者に行うことは費用対効果の点からも現実的ではない。しかし、ハイリスク患者を同定して、詳細に咽頭を観察し咽頭癌を早期発見することは、非侵襲的な治療を可能にし、さらに予後を改善させうため非常に意義深いことである。とくに、食道癌患者においては、頭頸部癌の重複の有無がその疾患の予後に関係してくるため、IEE を用いて重複する頭頸部癌を早期発見することが、食道癌患者を経過観察するうえで重要であると考えられる。

文 献

- 1) Japan Society for Head and Neck Cancer : General rules for clinical studies on head and neck cancer. 2005, Kanehara, Tokyo
- 2) Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, et al : Endoscopic observation of tissue by narrow-band illumination. Opt Rev 2003 ; 10 : 211-215
- 3) Yoshida T, Inoue H, Usui S, et al : Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. Gastrointest Endosc 2004 ; 59 : 288-295

- 4) Nonaka S, Saito Y : Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 347-351
- 5) Muto M, Nakane M, Katada C, et al : Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004 ; 101 : 1375-1381
- 6) 井上晴洋, 横山顕礼, 南ひとみ, 他 : 早期食道癌の診断 最近の進歩 早期食道癌の深達度診断の進歩—NBI 拡大内視鏡を中心に. *胃と腸* 2008 ; 43 : 1479-1488
- 7) 井上晴洋, 加賀まこと, 南ひとみ, 他 : 消化管の拡大内視鏡観察 2007 拡大内視鏡による分類 食道—IPCL パターン分類と ECA 分類. *胃と腸* 2007 ; 42 : 581-588
- 8) Suzuki H, Saito Y, Ikehara H, et al : Evaluation of visualization of squamous cell carcinoma of esophagus and pharynx using autofluorescence imaging videoendoscope system. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 1834-1839
- 9) Nonaka S, Saito Y, Oda I, et al : Narrow-Band Imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 25 : 264-269
- 10) Muto M, Minashi K, Yano T, et al : Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by Narrow Band Imaging : A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1566-1572
- 11) Shimizu Y, Yamamoto J, Kato M, et al : Endoscopic submucosal dissection for treatment of early stage hypopharyngeal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 225-229
- 12) Shimizu Y, Yoshida T, Kato M, et al : Long-term outcome after endoscopic resection in patients with hypopharyngeal carcinoma invading the subepithelium : a case series. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 374-376
- 13) Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, et al : Endoscopic submucosal dissection for treatment of mesopharyngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 113-117
- 14) Suzuki H, Saito Y, Oda I, et al : Feasibility of endoscopic mucosal resection for superficial pharyngeal cancer—A minimally invasive treatment. *Endoscopy* 2010 ; 42 : 1-7

(斎藤 豊, 野中 哲, 鈴木晴久)

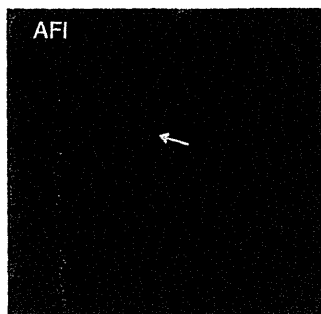
NBI vs. AFI

中・下咽頭癌は以前より、しばしば食道癌と重複することが知られてきた。しかし内視鏡検査の際、必ず中・下咽頭領域にスコープを通過させているにもかかわらず、形態変化に乏しい中・下咽頭表在癌を早期診断することは難しく、予後の悪い進行癌で発見されることが多かった。また、食道扁平上皮癌（SCC）に対しては、ヨード染色による色素内視鏡が普及しているが、中・下咽頭の SCC に対しては、誤嚥の危険性があるためヨードは撒布できず、確立された早期診断の方法がなかった。

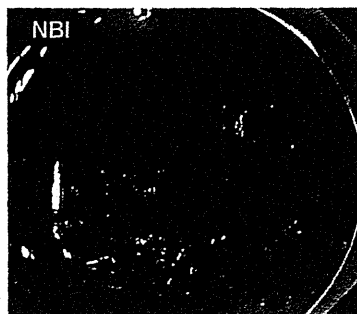
近年になり、咽頭 SCC の診断における、NBI システムと AFI システムの有用性がそれぞれ報告されるようになったが、各々の役割についての比較検討は十分行われていないのが現状である。そのため、われわれは AFI 観察、NBI 通常観察と NBI 拡大観察のいずれが、咽頭表在癌（SCC）の診断に有用かを比較検討することを目的に、前向き研究を行った。2007 年 5 月から 2008 年 2 月の間に、前医で咽頭表在癌を疑われた患者と、咽頭表在癌の内視鏡治療後の患者、計 10 人の対象を前向きに集積し、各々の患者に対して AFI と NBI 通常、NBI 拡大観察を施行した。最終的に咽頭表在癌を疑う病変に対して生検を施行し、診断を確定した。検査後に、検査ごとにランダムに配列した検出病変の静止画像を用い、病変を“腫瘍と認識する”“判定困難”“認識しない”の 3 段階に分け検討した。なお、判定は、各症例に関し情報のない 3 人の医師が施行した。

咽頭 12 病変〔咽頭表在癌 9 病変（深達度；上皮：上皮下浸潤＝5：4）、咽頭炎 2 病変、正常咽頭粘膜 1 病変〕が検出された。また、各検査での咽頭表在癌の診断における感度/特異度/陽性的中率は、AFI 観察 66.7/33.3/75.0%、NBI 通常観察 77.8/66.7/87.5% と NBI 拡大観察 88.9/66.7/88.9% であり、NBI 通常かつ拡大観察は AFI 観察に比し、病変の診断に対する感度・特異度が優れていた。本研究で、NBI 通常かつ拡大観察は AFI 観察に比し、腫瘍の拾い上げ診断、かつ除外診断においてより有用であることがわかった。この研究結果から、今後さらに症例を蓄積し詳細な検討を進めたいと、NBI 観察を中心とした咽頭表在癌に対するより有用で侵襲の低いスクリーニングシステムを体系化することが望ましいと考えられた。

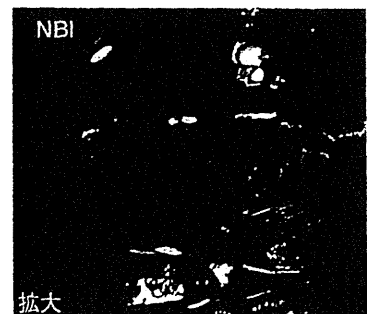
下咽頭表在癌 部位 左梨状陥凹



腫瘍の認識
 認識する 判定困難 認識しない



腫瘍の認識
 認識する 判定困難 認識しない



腫瘍の認識
 認識する 判定困難 認識しない

(鈴木晴久, 斎藤 豊)

Case 9 中咽頭表在癌

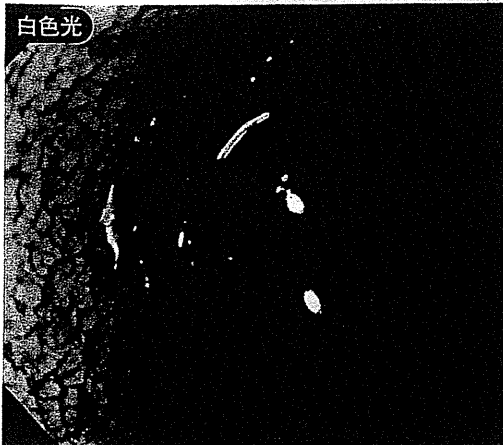
NBI 併用拡大

部位 口蓋垂～左口蓋弓

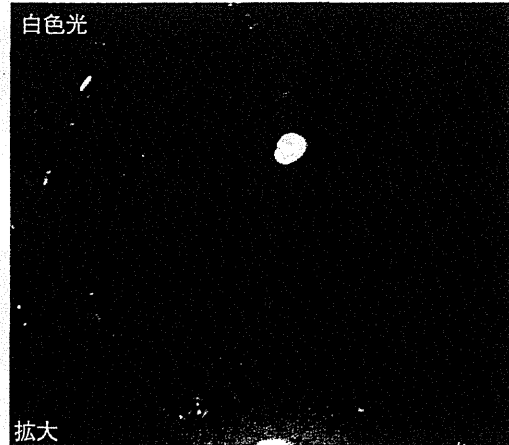
肉眼型 0-IIc+IIa

(野中 哲, 斎藤 豊)

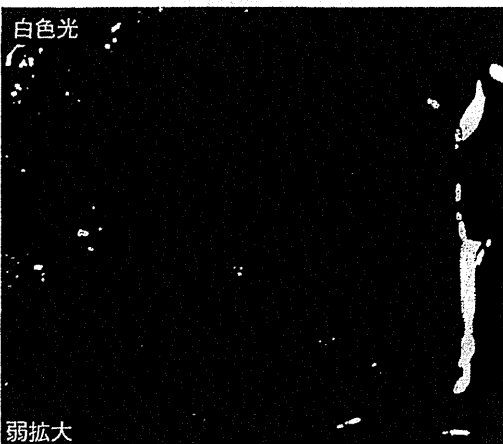
中咽頭



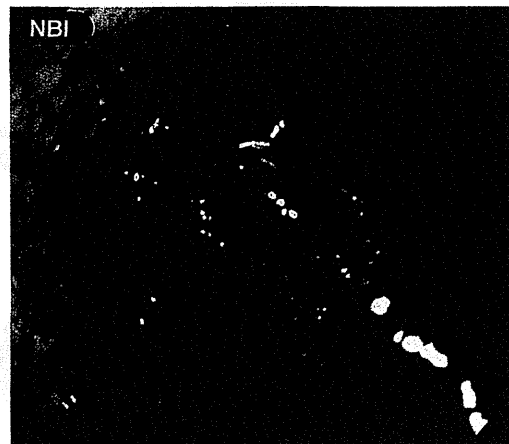
口蓋垂の白色光観察像。口蓋垂の頂部と基部に発赤調の粘膜が認められる。



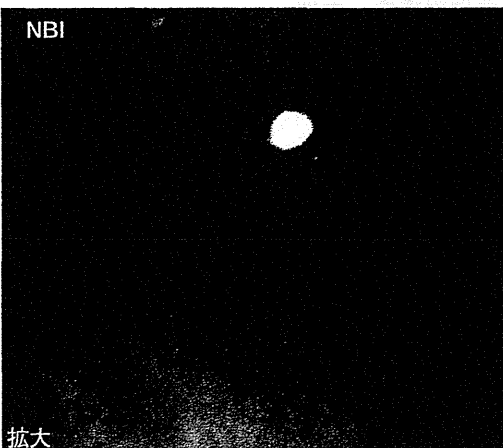
口蓋垂頂部の白色光拡大観察像。水洗できないため粘液があるが、白色光拡大観察でも拡張した異型血管が認められる。



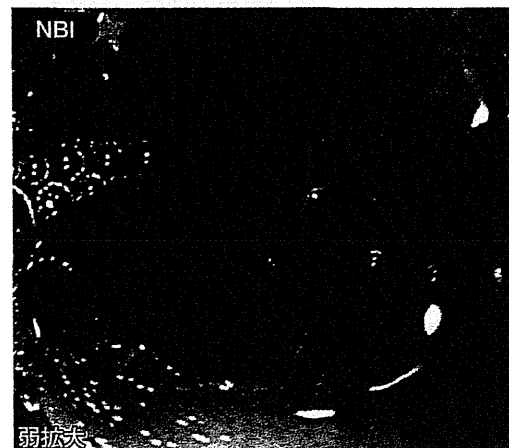
口蓋垂基部から左口蓋弓の白色光弱拡大観察像。口蓋垂から連続して、やや白濁した凹凸不整な扁平隆起が認められ、その境界は明瞭である。



口蓋垂頂部と基部に brownish area が認められる。

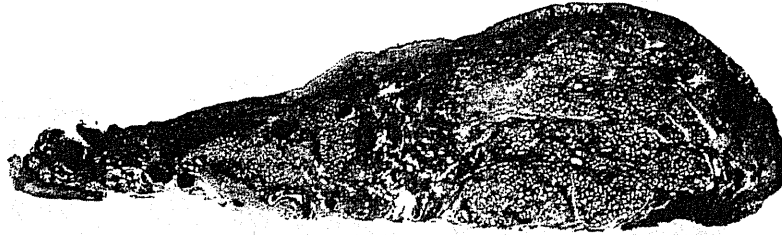


口蓋垂頂部の NBI 拡大観察像。水洗できないため粘液があるが、拡張した異型血管 (IPCL Type V-1 相当) が認められる。

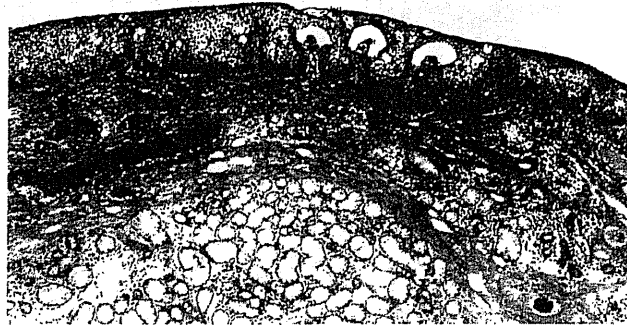


左口蓋弓の NBI 弱拡大観察像。境界明瞭な扁平隆起病変として認識できる。カエルの卵状の異型血管が認められる。

病理組織 上皮内，扁平上皮癌



(EMR 標本)



口蓋垂の病理組織像。癌は上皮内に限局している。



(EMR 標本)



左口蓋弓の凹凸不整隆起部分の病理組織像。左端は口蓋垂の1回目のEMRにより上皮は欠損している。癌は上皮内に限局している。

Comment

Case 9

NBI 観察では，brownish area として境界明瞭に病変が描出され，井上分類の Type V-1 に相当する不整な IPCL の増生が認められる。以上より，上皮内に限局する中咽頭表在癌と診断し，EMR を施行した。

本症例では挿管せずに内視鏡室にて EMR を施行したが，その際もヨード撒布は施行しなかった。咽頭領域は誤嚥の危険性のため，ヨード撒布ができないが，NBI がそれに変わりうる modality となる。

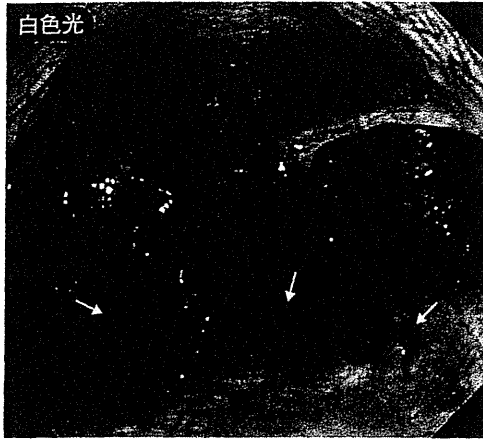
Case 10 中咽頭表在癌

NBI 併用拡大, AFI

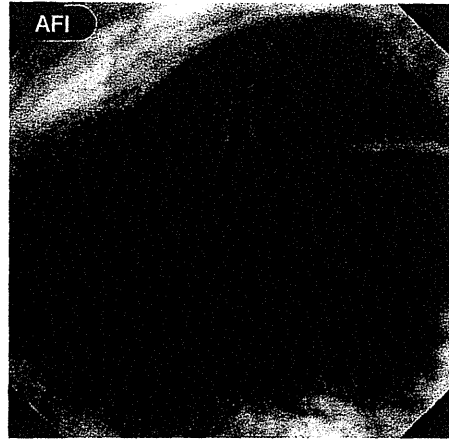
(鈴木晴久, 斎藤 豊, 平島徹朗)

部位 中咽頭後壁

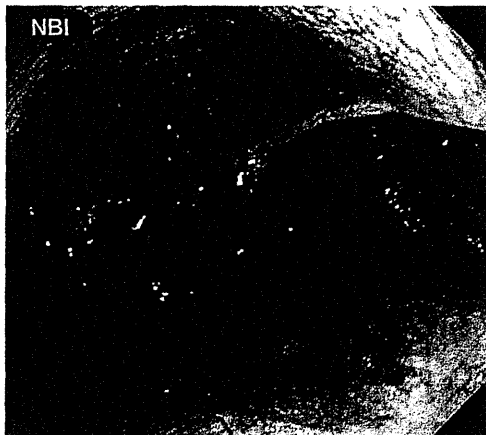
中・下咽頭



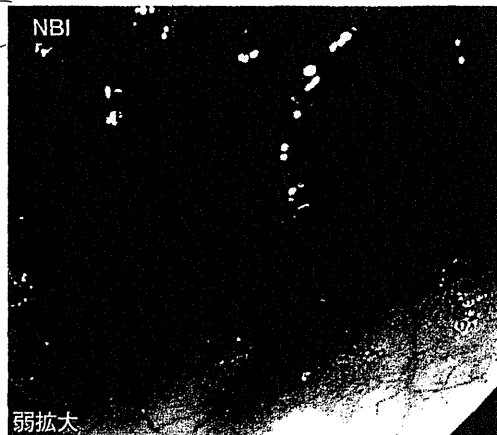
白色光
わずかに発赤した粗糙な粘膜を認める (矢印).



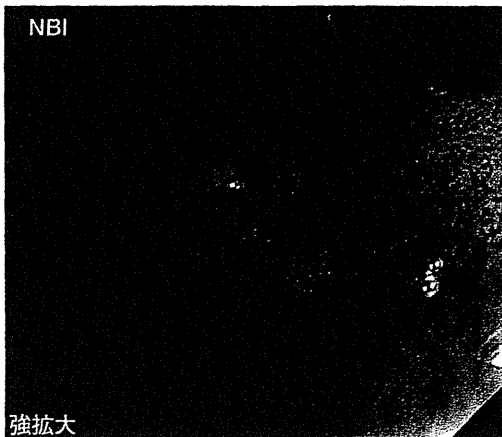
AFI
境界明瞭なマゼンタの領域を認める.



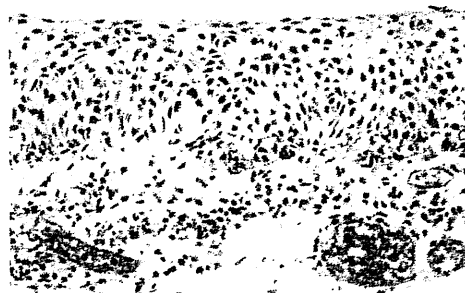
NBI
境界明瞭な茶褐色の領域を認める.



弱拡大
弱拡大で不整な IPCL の増生を認める.



NBI
強拡大で“拡張・蛇行・口径不同・形状不均一”の四つのパターンを示す, Type V-1 相当の変化を認める.



病理組織 上皮内癌

(EMR 標本)

Comment

Case 10

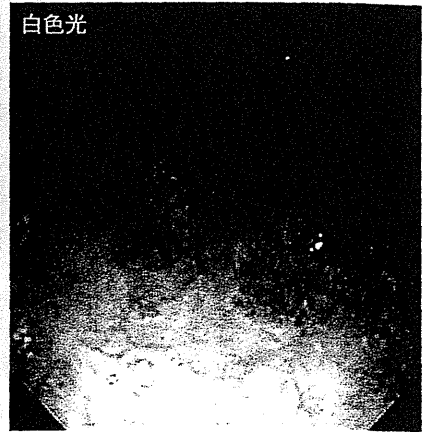
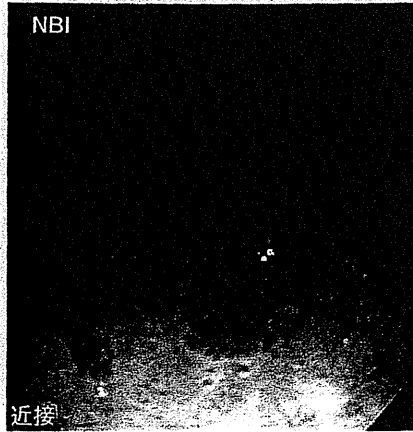
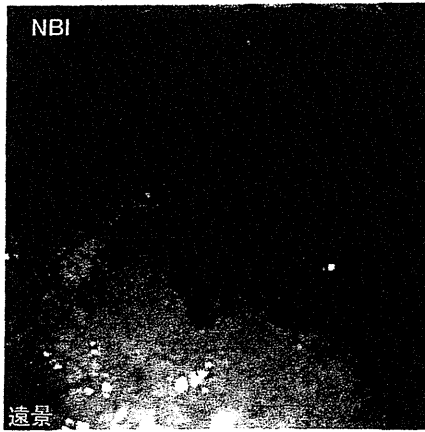
通常白色光では発赤した粗糙な粘膜変化を示すのみで容易には認識できないが, NBI または AFI で観察すると, 各々境界明瞭な茶褐色またはマゼンタの領域として容易に認識される. NBI 拡大では Type V-1 に相当する不整な IPCL の増生を認める.

以上から, 中咽頭表在癌 (上皮内癌) と診断し, EMR を施行した.

Case 13 微小な咽頭腫瘍の2病変 (NBI併用細径内視鏡による発見例) NBI

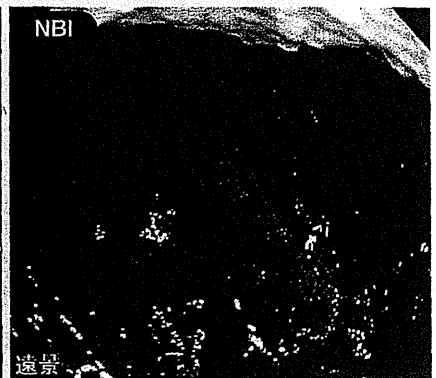
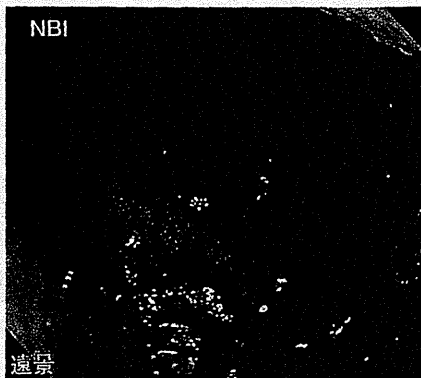
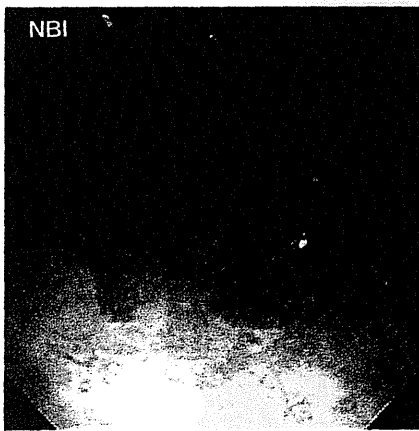
部位 中咽頭後壁 肉眼型 0-IIb

(中村尚志, 大倉康男, 斎藤 豊)



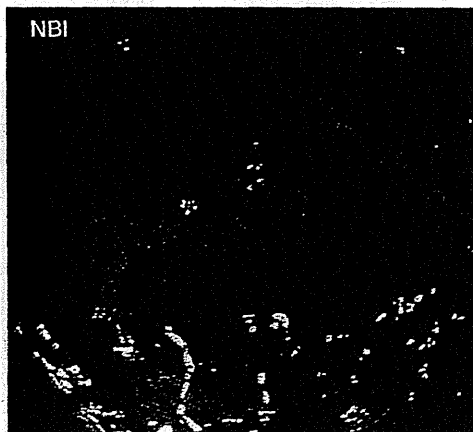
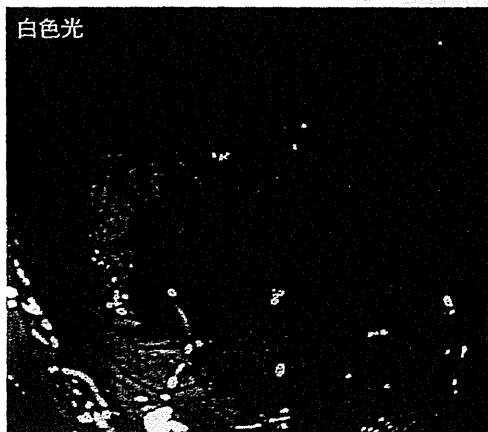
GIF-XP260 を使用した挿入時の内視鏡観察像である。NBI 観察にて、中咽頭後壁に正常粘膜部と病巣部の境界が明瞭な茶褐色調の領域 (brownish area) として認識される微小病変を2個認めた。

通常白色光の観察では、2病変とも淡い発赤調として描出されている。



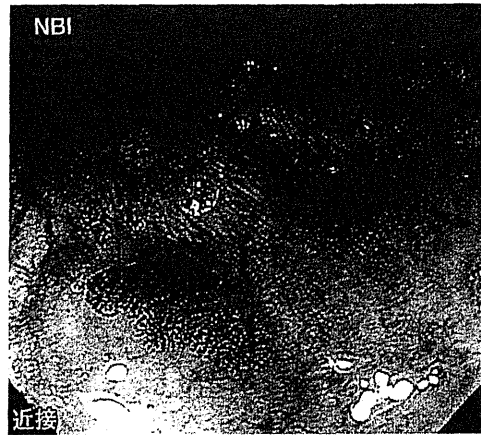
病変の視認性は、通常白色光に比べてNBI 観察のほうが明らかに良好であった。

後日 (331 日後)、3 回目の経過観察の精密検査として行った GIF-H260Z を使用した NBI 観察像である。中咽頭後壁に指摘した brownish area を呈した 2 病変の大きさは、鉗子の先端の大きさが 1.5 mm であることから、各々 3 mm、1.5 mm と推定した。この経過観察期間に大きさの増大傾向は認めなかった。



もっとも高画質な GIF-H260Z を使用した観察下においても病変の視認性は、通常白色光の観察に比べて NBI 観察のほうが明らかに良好である。また、GIF-H260Z を使用した場合、GIF-XP260 の NBI 画像に比べてはるかに良好な NBI 画像が得られた。

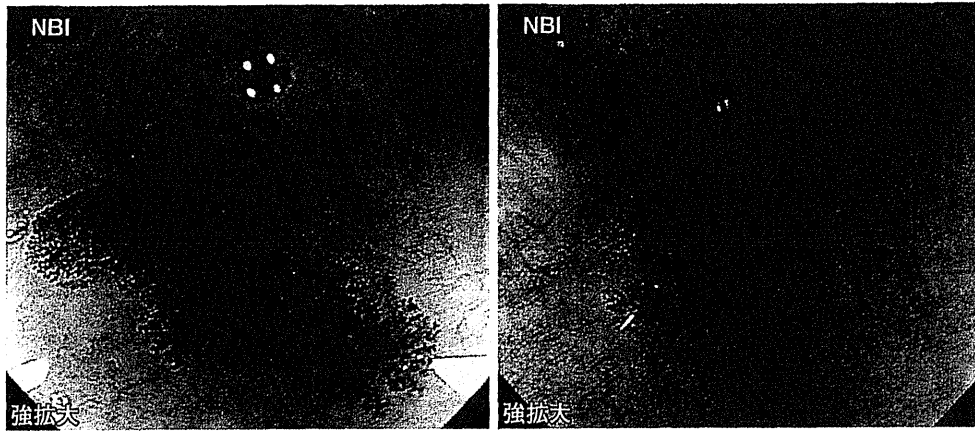
病変 1 病変 2



2 病変とも、brownish area 内部には微細な異型血管が密に増生しているのが観察できる。

病変 1

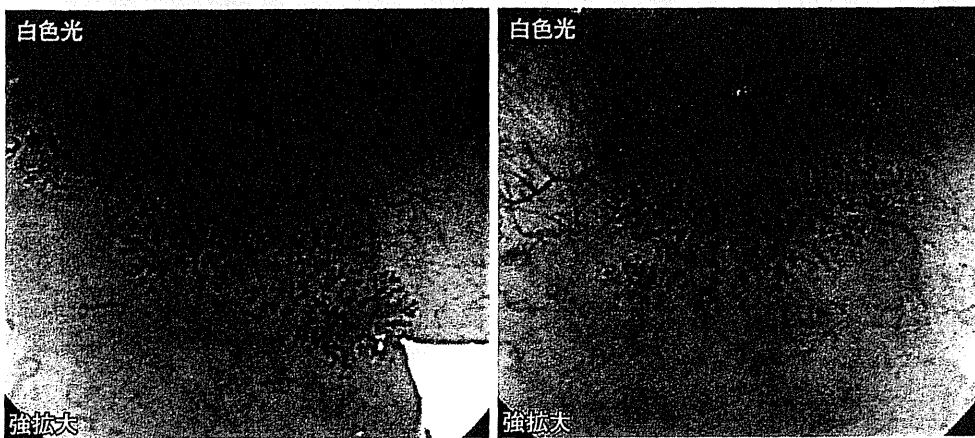
病変 2



NBI 観察の強拡大像では、2 病変とも、微細な異型血管が不整に拡張・蛇行した所見が明瞭に観察された。以上の所見より、高異型度上皮内腫瘍と診断した。さらに、病変 2 (1.5 mm の病変) に比べて病変 1 (3 mm の病変) は、井上らによる IPCL Type V-1 (拡張・蛇行・口径不同・形状不均一) に相当する 4 徴が観察されたことから、上皮内癌と診断した。両病変とも生検を施行した。

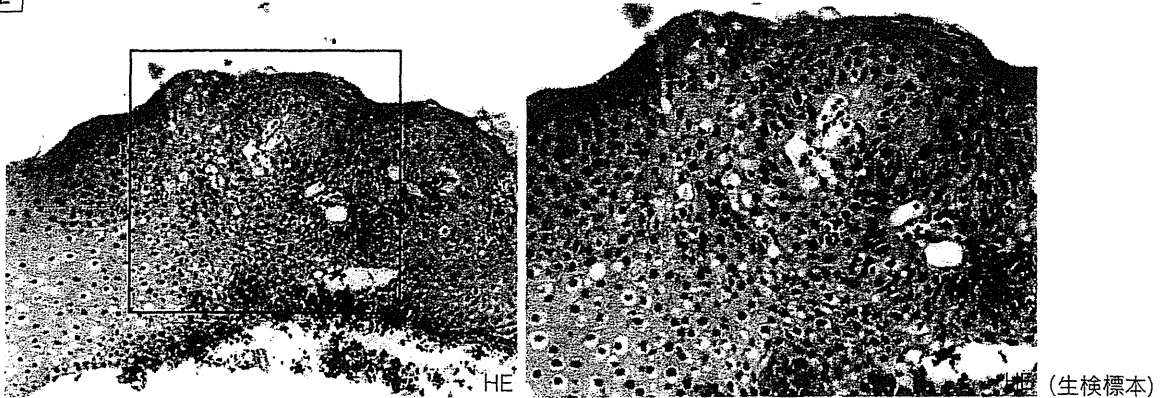
病変 1

病変 2



通常白色光の観察での強拡大像である。2 病変とも、微細な異型血管が不整に拡張・蛇行した所見として捉えることが可能であった。

病変 2

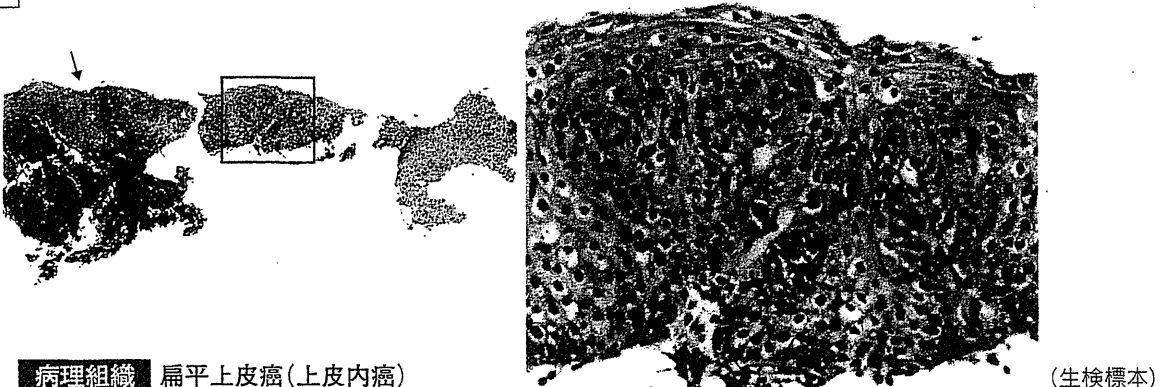


病理組織 高異型度上皮内腫瘍

左：1.5 mm の病変 2. 腫大した核が増生し、ほぼ全層性に認められる異型扁平上皮が正常上皮と境界を有して認められる。

右：左図□印の強拡大像。核の大小不同、配列の乱れ、核・細胞質比の増加がほぼ全層性にみられる。以上の所見から、高異型度上皮内腫瘍と診断した。

病変 1



病理組織 扁平上皮癌(上皮内癌)

左：3 mm の病変 1. 腫大した核が増生し、全層性にみられる異型扁平上皮が正常上皮と境界 (矢印) を有して認められる。

右：左図□印の強拡大像。核の大小不同、配列の乱れ、核・細胞質比の増加が全層性にみられる。1.5 mm 病変の強拡大像の所見と比べて異型度が高く、扁平上皮癌 (上皮内癌) と診断した。

Comment

Case 13

本症例は、細径内視鏡スコープ (GIF-XP260) を使用しているが、内視鏡挿入時より NBI 観察を併用していたことから微小な中咽頭腫瘍 2 病変を発見できた。2 病変とも通常白色光の観察に比べて境界明瞭な茶褐色調の領域 (brownish area) を容易に認識することができた。後日に行った精密拡大内視鏡観察では、2 病変とも病巣部 (brownish area 内部) は微細な異型血管が不整に拡張・蛇行した所見を認め、高異型度上皮内腫瘍と診断した。さらに、大きさが 1.5 mm の病変に比べて 3 mm の病変では、井上らによる IPCL Type V-1 (拡張・蛇行・口径不同・形状不均一) に相当する 4 徴が観察されたことから、上皮内癌と診断した。生検組織所見は、大きさ 1.5 mm の病変が高異型度上皮内腫瘍、大きさ 3 mm の病変が扁平上皮癌 (上皮内癌) と診断され、内視鏡診断と同様の結果であった。

Case 14 下咽頭癌 (NBI 併用細径内視鏡による発見例)

NBI, AFI

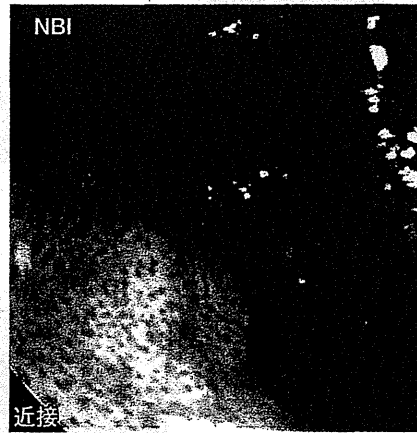
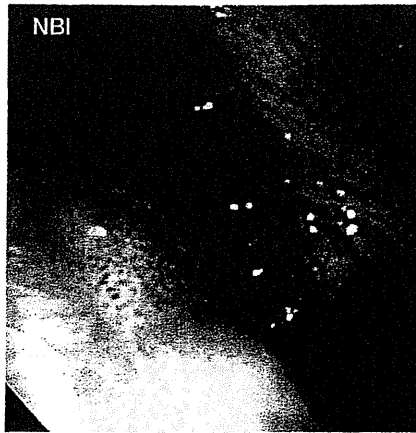
部位 下咽頭領域

肉眼型 0-IIa

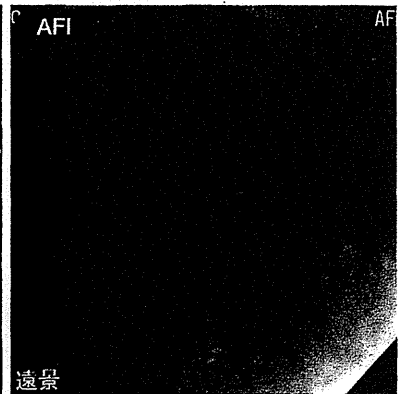
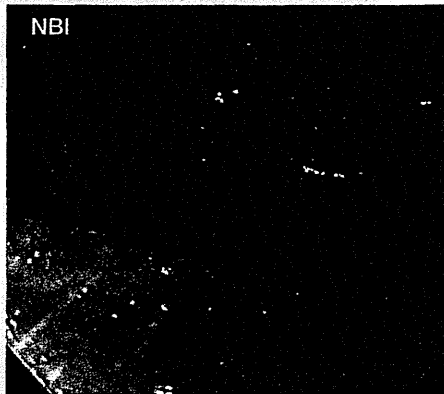
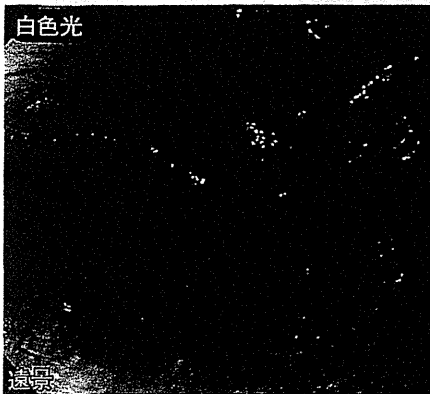
(中村尚志, 大倉康男, 齋藤 豊)

中
下
咽
頭

GIF-XP260 を使用した挿入時の内視鏡観察像である。NBI 観察にて、下咽頭領域に茶褐色調の領域 (brownish area) として認識される病変を認めた。



NBI 近接像では、brownish area 内部に異型血管が点状に密に分布・増生しているのが観察できた。

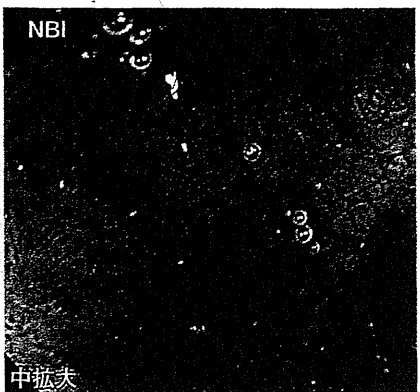
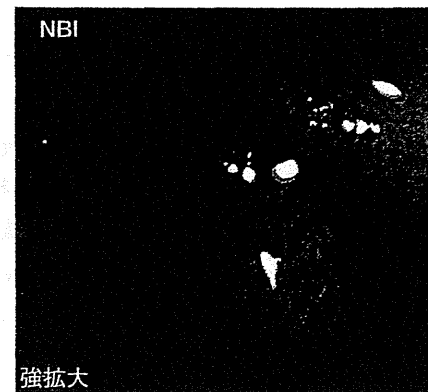
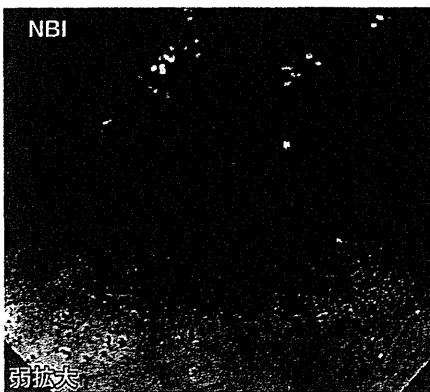


左・中：後日 (65 日後)、精密検査として行った GIF-H260Z を使用した通常白色光・NBI 観察像である。下咽頭から気管入口部方向を観察している。NBI 観察にて、下咽頭後壁から左壁および左梨状陥凹・披裂ひだ (左から中央部) の直下の領域・輪状後部にかけて brownish area が観察された。病巣部と正常粘膜部との境界は明瞭である。通常白色光の観察では、淡い発赤調の領域として認められるが、病巣部の範囲の視認は不明瞭であった。

右：AFI 観察では、病巣部は薄い赤紫の色調とした領域として認識され、正常粘膜部は黄緑色に描出された。これらの色調の差より、病巣部と正常粘膜部との境界は明瞭であった。なお、正常粘膜部の樹枝状血管は緑色に描出されるが、病巣部ではこの所見が消失している。

(AFI は東京医科大学病院消化器内科 福澤誠克先生より画像を提供)

以上の内視鏡所見から、病巣部の存在診断は、AFI 観察、NBI 観察、通常白色光観察の順に良好であった。

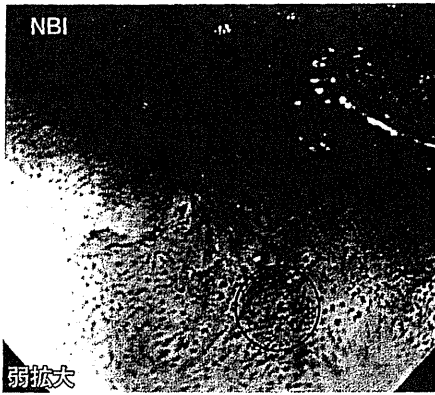


正常粘膜部と病巣部との境界が明瞭に観察されている。病巣部は、微細な異型血管が広範囲に密に、あるいは不規則に分布・増生しているのが観察できる。

左：病巣部の強拡大像である。井上らによる IPCL Type V-1 (拡張・蛇行・口径不同・形状不均一) に相当する 4 徴が観察された。

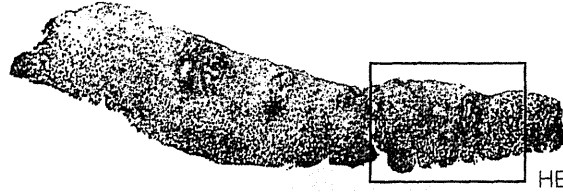
右：病巣部の一部では、肥厚した血管に乏しい領域 (avascular area ; AVA) を取り囲む変化が観察され、有馬らによる type 4S と診断した。

以上の所見より、上皮内癌と診断し、一部で浸潤が疑われた。

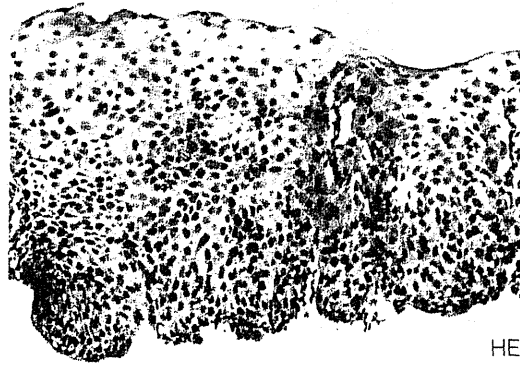


○印の部分から生検を施行した。

(生検標本)



HE



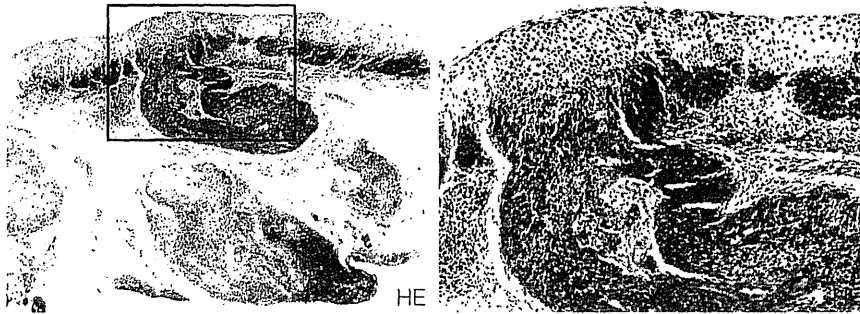
HE

病理組織

扁平上皮癌，上皮下浸潤癌

上：腫大した異型核が上皮のほぼ全層性にみられる。

下：上図□印の強拡大像。核の大小不同，配列の乱れ，核・細胞質比の高度の増加がほぼ全層性にみられる。扁平上皮癌であり，乳頭状下方進展が軽度に認められる。



(EMR 標本)

HE

後日に行った EMR 切除標本の組織所見である。右図は左図□印の強拡大像。病巣部が広範囲であったため，EPMR（分割切除）となった。生検標本と同様の異型を示す扁平上皮癌であり，核の大小不同，配列の乱れ，核・細胞質比の高度の増加が全層性にみられる。上皮内癌が多くを占めるが，一部で上皮下組織への浸潤が認められた。

Comment

Case 14

本症例は，細径内視鏡スコープ（GIF-XP260）を使用しているが，内視鏡挿入時より NBI 観察を併用していたことから茶褐色調の領域（brownish area）を容易に認識することができ，下咽頭癌を発見できた。後日に行った精密拡大内視鏡検査では，病巣部の存在診断の視認性は，AFI 観察，NBI 観察，通常白色光観察の順に良好であった。

病巣部（brownish area 内部）の NBI 拡大観察にて，井上らによる IPCL Type V-1（拡張・蛇行・口径不同・形状不均一）に相当する 4 徴が観察された。さらに，病巣部の一部では，肥厚した血管に乏しい領域（AVA）を取り囲む変化が観察され，有馬らによる type 4S と診断した。

以上の所見より，上皮内癌と診断し，一部で浸潤が疑われた。生検組織所見は扁平上皮癌と診断され，全身麻酔下で EPMR を施行した。切除標本の病理組織診断は，扁平上皮癌であり，一部で上皮下組織への浸潤が認められた。

2

食 道

A 扁平上皮癌, 他

総 論

はじめに

食道癌は早期発見が比較的難しく、進行癌が全体の約 65%を占める¹⁾。進行食道癌の予後は、近年の手術（+補助化学療法）や根治的放射線療法の進歩にもかかわらず、他の消化管癌に比較し未だ不良である。しかしながら、著しく進歩している内視鏡検査機器（高画質ハイビジョン内視鏡, Narrow Band Imaging; NBI, Flexible spectral Intelligent Color Enhancement; FICE, Autofluorescence Imaging; AFI）や色素内視鏡検査（ヨード染色やトルイジンブルー染色）の併用により、以前より容易に表在癌の診断が可能となってきた。また、手術例の蓄積により上皮内（T1a-EP）から粘膜固有層（T1a-LPM）にとどまる食道扁平上皮癌であればリンパ節転移や脈管侵襲がほとんどないことが報告され²⁾、LPMにとどまる癌は局所切除で根治可能であると考えられている。

1980年代後半より、LPMまでの表在癌に対して、非侵襲的な内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection; EMR）が施行されるようになり、さらに 2 cm以上の大きな病変の場合でも、正確な病理組織学的評価のために一括切除を目的とした内視鏡的粘膜下層剝離術（endoscopic submucosal dissection; ESD）が登場し、食道表在癌の内視鏡治療は飛躍的に進歩している。現在では、粘膜筋板に接する病変（T1a-MM）や粘膜下層の上 1/3にとどまる病変（T1b-SM1）においても、INFb/c, 脈管侵襲陽性, 低分化癌といった病理組織学的危険因子がない場合は、リンパ節転移が 4.2%であることが報告されており³⁾、T1a-MM/T1b-SM1に対しても適応拡大が検討されている。

本稿では、わが国の食道癌の疫学と危険因子、食道表在癌における内視鏡診断を中心に概説したい。

I 食道癌の疫学と危険因子

食道癌は毎年 1 万人以上が罹患し、2002 年の人口 10 万対年齢調整罹患率は、

男性 15.3 人，女性 2.2 人と男性が圧倒的に多い。全年齢層において男性の罹患患者数は女性を上回っており，50 歳代以降は，加齢とともに罹患率が急増し，高齢者に多い疾患である。2006 年の食道癌の年間死亡者数は 1 万 1,345 人で，全悪性新生物死の 3.4%にあたる⁴⁾。

食道癌の占居部位は，①胸部中部食道 (53%)，②胸部下部食道 (24%) が大半を占めている。内視鏡診断による肉眼型分類では，Type 2 (28%)，Type 3 (27%) と潰瘍性病変が半数を占め，表在型では 0-IIc が 15%と最多である。病理組織学的には扁平上皮癌が 92.6%，腺癌が 1.6%，未分化癌 0.8%，癌肉腫 0.1%，悪性黒色腫 0.07%と，圧倒的に扁平上皮癌が多い¹⁾。

食道癌の危険因子として喫煙と多量飲酒があり，これらは相乗的にリスクが上昇することが知られている。咽頭・食道を含む上部消化管は，喫煙により発癌物質が直接唾液に溶けこみ，嚥下されることで，高濃度のたばこ煙の曝露を受けやすい部位である。たばこ煙には発癌に寄与すると考えられているアセトアルデヒドが多く含まれている⁵⁾。一方，アルコールはアルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase ; ADH) によりアセトアルデヒドへ，さらにアルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase ; ALDH) により酢酸へと代謝される。日本人を含む東アジア人には，ALDH2 の遺伝子多型が存在することが知られており，とくに ALDH2 ヘテロ欠損 (日本人の約 1 割がホモ欠損者：いわゆる下戸，約 4 割がヘテロ欠損者：少量の飲酒で顔面紅潮の既往または現症がある人) では高アセトアルデヒド血症が遷延し，食道癌のリスクを高めることが知られている^{6),7)}。また，飲酒に関連して，平均赤血球容積 (MCV) 高値も独立した危険因子として認識されている⁸⁾。このように喫煙や飲酒などによる発癌物質の直接曝露により，頭頸部および食道粘膜には扁平上皮癌が多発しやすい field cancerization 現象⁹⁾ といった概念が知られており，実際，食道癌と頭頸部癌は重複することが多い¹⁰⁾。しかし，頭頸部癌以外にも肺癌や胃癌，大腸癌のような他臓器癌併発患者も high risk group であると考えられている¹⁰⁾。

食道癌症例の約 30%にがんの家族歴を認め，癌家系からの発生も多く¹⁾，ほかに指摘されている危険因子としては，食道粘膜への慢性的な刺激が食道扁平上皮癌の発生に関与しているとして，食道アカラシア，腐食性食道炎，熱い飲食物の習慣的摂取，ウイルス感染 (human papillomavirus ; HPV) が挙げられる¹¹⁾。また，穀物主体の食生活や慢性的な低栄養状態，野菜・果実の摂取不足，vitamin

表 1 食道扁平上皮癌の high risk group

-
- ・ 50 歳以上の男性
 - ・ 大酒家，ALDH2 酵素活性欠損者，MCV 高値
 - ・ 喫煙者
 - ・ 食道扁平上皮癌の既往，頭頸部癌患者
 - ・ 他臓器癌の現病歴・既往歴のある患者，癌家系
 - ・ 背景食道粘膜がまだら不染を呈する患者
 - ・ 食道アカラシア，腐食性食道炎 など
-

A・B・Cの摂取不足，ニトロソ化合物の摂取¹²⁾，亜鉛などの微量元素の欠乏¹³⁾といった栄養学的な危険因子も報告されている（表1）。

II 食道癌の診断

1. 拾い上げ診断

食道表在癌の発見のためには，観察野を常にきれいにすることが重要で，食道内腔をガスコン®水でしっかり洗浄し，唾液を嚥下しないように指導しながら観察する。また，頸部食道の前左壁，左主気管支圧排部肛門側のくぼみ，下部食道の前壁は死角になりやすく，意識して観察する必要がある。

通常観察で，粘膜の発赤，血管透見像の消失，わずかな凹凸，白濁した粘膜，光沢の消失した粗糙な粘膜を認めた場合は，空気量の調節により，壁の伸展性や粘膜の色調変化，表面性状を評価し，さらには質的診断や量的診断のために拡大内視鏡やNBI，ヨード染色などを併用し，詳細に観察する。

通常観察による拾い上げ診断には限界があり，早期発見のためにはヨード染色は必要不可欠である。しかし，ヨード染色は胸部不快感などの患者への刺激性があるが，最近ではボタンひとつで切り替えられるNBIやFICEによる拾い上げ診断が注目されている。NBIでは，食道扁平上皮癌は非腫瘍粘膜と比較して境界明瞭な茶褐色の領域（brownish area）として認識され，病変部の拡大観察では異型な上皮乳頭内血管ループ（intra-epithelial papillary capillary loop；IPCL）が増生している。NBIの有用性を検討した多施設共同前向きランダム化比較試験が行われ，通常観察とNBI拡大観察における中・下咽頭および食道の表在癌の検出率および正診率を検討した結果，NBI観察群が有意に高く，早期発見・診断に有用であった¹⁴⁾。また，ヨード染色とNBI拡大観察における5mm以上の不染帯に対する診断能を検討した前向き比較試験では，NBI群がヨード群より特異度と正診率が高いと報告されている¹⁵⁾。しかしながら，まれではあるが微小血管の変化をきたしにくい基底層型の上皮内癌をNBIで診断することは難しく，拡大内視鏡やヨード染色の普及率を考慮すると，現時点においてもヨード染色がgold standardであると考えられる。

2. 深達度診断

通常観察で病変を拾い上げた後には，壁深達度とリンパ節転移率は密接に関係しているため²⁾，治療方針の決定のために深達度診断が必要となる。壁深達度の評価は，通常内視鏡観察に加えて，NBIやFICEを併用した拡大内視鏡，超音波内視鏡を駆使して行われる。

通常内視鏡観察による深達度診断の正診率はEP/LPMで94%，MM/SM1で74%，SM1/SM2で74%，食道表在癌全体で85%と報告されている¹⁶⁾。これまでの報告より，食道表在癌の深達度および肉眼型別の通常内視鏡所見を表2，3にまとめた^{17), 18)}。

表2 通常内視鏡所見による深達度診断の指標

深達度	肉眼型	通常内視鏡所見
T1a-EP	IIb 基底層型	まったく不明, 平坦
	IIb 全層型	平坦な淡い発赤または白色混濁斑 (境界は不明瞭)
	IIa	高さ1 mm 未満の白色調の低い隆起, 表面は微細顆粒状
	IIc	きわめて浅い陥凹 (伸展させると平坦になる)
T1a-LPM	IIa	高さが1~2 mm 程度の白色調の小隆起, 不揃いな顆粒状変化
	IIc	浅い発赤陥凹, 細顆粒状の陥凹
T1a-MM, SM1	IIa	高さが1~2 mm を超える白色調の隆起, 粗大顆粒の集簇
	IIc	顆粒状・小結節状の陥凹
SM2 以深	I	高さが2 mm 以上の明瞭な隆起
	IIa	裾をひく小隆起
	IIc	粗大結節状・凹凸不整な陥凹
	III	明瞭な陥凹, 軽い周堤隆起

[土田知宏, 他: 臨牀消化器内科 2008; 23(7): 991-997¹⁷⁾ より引用, 一部改変]

表3 内視鏡による食道表在癌の深達度診断

- 1) 内視鏡観察でほとんどわからないのは T1a-EP の早期癌である.
- 2) 正染域が混在しているのは T1a-EP もしくは T1a-LPM である.
- 3) 横皺 (fine horizontal wrinkle. いわゆる畳目模様) が通れば T1a-EP もしくは T1a-LPM. T1a-MM 以深であれば皺が途切れる. 縦ひだ (longitudinal hold) が通れば T1a, 途切れれば T1b. 太まれば T1a-MM.
- 4) 表層拡大型は一段深く読む.
- 5) 白色調のものは一段浅く, 赤色調の強いものは一段深く読む.

[幕内博康: Endoscopic Forum for digestive disease 2000; 16: 5-9¹⁸⁾ より引用, 一部改変]

拡大内視鏡を併用した NBI や FICE は, 通常内視鏡に比べて食道の微小血管の視認性を向上させるため, 拾い上げ診断のみならず, 深達度診断にも有用である.

3. 画像強調観察 (Image-Enhanced Endoscopy)

1) 色素法

a) ヨード染色

ヨード染色は, 通常観察で明瞭に描出されなかった食道癌の範囲診断や表在癌の拾い上げに大変有用である. 使用されるヨード液の濃度は 1.2~3% と施設によってさまざまである. ヨード撒布時は食道内をよく洗浄し, 撒布チューブを使用することで, 少ないヨード量で食道全体を均一に染色することができる. ヨード撒布により正常な食道扁平上皮は茶褐色に染まるが, これは粘膜上皮の表層および有棘細胞層内に蓄えられているグリコーゲンとヨウ素が反応することで起こる. グリコーゲンが存在する正常な上皮成分が萎縮していると淡染帯となり, 上皮が欠損, もしくは上皮全層が異常な細胞に置換されると不染帯を

呈する。

ヨード不染は非特異的な所見であり、ヨード不染=食道癌ではないことを認識する必要がある。ヨード不染となる良性疾患として、逆流性食道炎や Barrett 食道、異所性胃粘膜、顆粒細胞腫、乳頭腫、hyperkeratosis (角質層の過形成) などがある。これらのほとんどは、通常観察でもそれぞれの疾患に特徴的な所見が認められるので鑑別は可能である。

一方、癌を示唆する不染帯とは、境界が明瞭で、地図状もしくは多角形を呈し、不染内部には大小さまざまな正染域が残存し、不染部に一致して pink color sign (PC sign) が陽性であるといった特徴をもつ。PC sign とは、ヨード撒布から数分後もしくはチオ硫酸ナトリウム液撒布後に、ヨード不染帯に一致して出現する淡く発赤した粘膜のことである。多発食道癌症例の約 10% にヨード不染帯が多発する「まだら不染」を認めるが¹⁹⁾、これは同時性または異時性に食道扁平上皮癌が発生しやすい high risk group であり、このまだら不染の中から病的不染を拾い上げるには、不染の大きさや PC sign を目安にすることがきわめて有用である²⁰⁾。ヨード不染帯の大きさが 5 mm 以下の場合、癌である可能性は 0.9% ときわめて低く、スクリーニングの際には 5 mm 以上の不染帯にターゲットをしぼるのが現実的であると思われる²¹⁾。

基本的にヨード染色では病変の凹凸が不明瞭となり、精密な深達度診断が困難となる。また、一度ヨードが撒布された上皮は、刺激により上皮表層が炎症性に脱落し、脱落部に新たな再生上皮が覆われることで染色性が変わり、当初の不染帯と形状が変化することがある。このような変化は深達度の浅い食道癌に特徴的な変化であるが、次回の観察もしくは内視鏡治療まで 1~2 カ月の間隔をあけることが必要である²²⁾。

b) トルイジンブルー染色

トルイジンブルー染色では核酸に富む組織が染色される。正常の食道上皮が欠損し、表面の浸出物や壊死物質にトルイジンブルーが付着して染色性を示すので、食道癌以外で、食道炎のような上皮が欠損している場合でも染色性を示すことがあるので鑑別が必要である。トルイジンブルー染色は、病変部の染色性の濃さを利用して、とくに陥凹型の食道癌の深達度診断に利用される²³⁾。しかし、最近では、高画質通常内視鏡や拡大内視鏡、NBI や FICE などの機器の進歩により、使用頻度が減っているのが現状である。

2) デジタル法・光デジタル法

a) Narrow Band Imaging (NBI)

NBI は、面順次照明方式に用いられる R, G, B 3 枚の光学フィルターの分光透過率特性を狭帯域特性に変化したイメージング技術で、ヘモグロビンによる吸収率が高い 415 nm および 540 nm の光を投影することにより、微小血管を明瞭に観察するものである。NBI と拡大内視鏡との併用で IPCL の形態を評価することにより、質的診断や範囲・深達度診断が可能である。癌の浸潤に伴い扁平上皮内の乳頭構造は破壊され、それを間接的に反映しているものが、上皮基

表 4 IPCL パターン分類

IPCL Type I	正常 IPCL	正常粘膜	領域(局面)の形成	EMR ESD を中心とした局所治療 絶対対応：V-1, V-2 相対対応：V-3 手術を中心とした集学的治療	平坦病変の上皮の性状を反映 深達度を反映
IPCL Type II	IPCL の拡張と延長	炎症 反応性異型			
IPCL Type III	IPCL は最小の変化	炎症 LGIN			
IPCL Type IV	Type V-1 のうち 3 個までの変化	HGIN EP			
IPCL Type V-1	拡張・蛇行・ 口径不同・形状不均一	EP			
IPCL Type V-2	Type V-1 の IPCL の延長	LPM			
IPCL Type V-3	IPCL の高度破壊	MM/SM1 以深			
IPCL Type V _N	new tumor vessel の出現	SM2 以深			

〔井上晴洋, 他: 日消誌 2007; 104: 774-781²⁵⁾ より引用, 一部改変〕

底層に近接して存在する IPCL のパターン変化であると考えられている。

詳細は成書に譲るが, 井上らが提唱している IPCL パターン分類は Type I (正常粘膜)～V (癌)に分類されている(表 4). low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) を非癌, high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) 以上を癌とした場合, 同分類の正診率は overall accuracy 80.0%で, IPCL Type IIIと診断された病変の 96%が非癌で, IPCL Type IV と診断された病変の 56%が HGIN 以上の病変であった. NBI 拡大観察により癌を疑う四つの所見は, ①領域の形成, ②樹枝状血管網の透見の消失, ③わずかな白色調の辺縁隆起の形成, ④ IPCL Type IV や V-1 (IPCL の“拡張”, “蛇行”, “口径不同”, “形状不均一”の 4 徴の存在)の変化を有するもので²⁴⁾, 臨床的には IPCL Type III までは経過観察, IPCL Type IV 以上が治療の対象と考えられている. また, 癌が浸潤していくにつれて IPCL の破壊が進み, IPCL Type V-3 は横走する異常血管として認識され, MM/SM1 以深癌に多く認められる. IPCL Type V_N は SM2 以深の浸潤癌に特徴的で, 拡大観察では V-3 の血管より太く, 病変の深部に観察される²⁵⁾. 同分類をベースとして前述の報告がされており^{14), 15)}, NBI は咽頭・食道領域において標準的な観察方法として確立している。

b) Flexible spectral Intelligent Color Enhancement (FICE)

FICE は NBI とは異なった内視鏡システムで, 観察対象組織の分光反射率を推測し, その対象が強調されるような RGB の波長を選択・再構築して新しい分光画像を作るシステムであり, 微細血管を強調させるように任意に調整することができる²⁶⁾. 有馬らが提唱した拡大内視鏡による食道表層の微細血管分類では, type 1～4 に分類され, type 3, 4 の血管を HGIN および癌の診断基準と

すると、良悪性の鑑別が97.0%可能であったとしている²⁷⁾。type 3は乳頭内血管構造の違いによりa~dに亜分類され、type 4は乳頭から逸脱した血管形態により多重状(multi-layered; ML)、不整樹枝状(irregularly branched; IB)、網状(reticular; R)に亜分類される。また、腫瘍の浸潤部ではストレッチされたtype 4血管が、肥厚した血管に乏しい領域(avascular area; AVA)を取り囲むような変化が出現し、AVAの大きさによりAVAの中にsurrounded area with stretched irregular vessels (SSIV)という異常血管が認識される。AVA/SSIVの大きさと深達度には相関があるため、type 4ではAVAの大きさによりさらに亜分類されている。type 3/4SをEP/LPM病変、type 4MをMM/SM1病変、type 4LをSM2/SM3の診断基準とした場合の深達度の正診率は93.1%であった。一方、type 4Rを示した病変はLPM~SM3までばらつきがみられ、明瞭な腫瘍塊を形成しない低分化型癌やINFcの浸潤型の食道癌でみられることが多かったとしている²⁸⁾。しかし、拡大観察は表層の血管のみの評価であることから、通常観察での深達度診断と乖離がある場合は、細径超音波プローブによる超音波内視鏡にて評価する必要がある²⁹⁾。

c) 自家蛍光内視鏡検査 (Autofluorescence Imaging; AFI)

画像強調観察法の一つであるAFIは、おもに拾い上げ診断に利用されている。生体組織には内因性の蛍光物質が存在するため、消化管粘膜に青色の励起光を照射すると、粘膜表層で反射する反射光以外に蛍光物質から自家蛍光が生じ、それらを電気処理して合成・画像化している。AFIは、腫瘍部分では自家蛍光が減弱していることにより、腫瘍を描出するものである。AFIは専用のスコープが必要であり、NBIと比べると使用できる施設は限定的であり、その知見は少ないといわざるをえない。

AFIでは、緑色の背景粘膜の中にパープルまたはマゼンタの領域を認めることが、咽頭・食道の病変を検出する指標である。食道扁平上皮癌に対する通常観察とAFIの視認性の検討では、AFIが有意に優れていたことが報告されている³⁰⁾。深達度は評価できないが、存在診断に有用である可能性が示されており、今後、癌を対象としたスクリーニング検査に活用できるかもしれない。しかしながら、偽陽性所見(glycogenic acanthosis, 孤立性静脈瘤, 乳頭腫など)も多く、現時点では解像度の問題など解決すべき課題もあり、今後のさらなる検討が必要である³¹⁾。

おわりに

わが国の食道癌の疫学と内視鏡診断を中心に概説した。予後不良の悪性新生物の一つである食道癌であっても、早期発見により内視鏡治療や外科的切除によって治癒する可能性もあり、内視鏡診断の役割は非常に大きい。とくに食道癌の壁深達度とリンパ節転移率には相関があり、高画質内視鏡による通常観察や拡大観察、画像強調観察を駆使することで、正確な深達度診断が可能であり、

患者の治療方針・臨床診断に直接つながることはいうまでもない。今後は、食道癌でのさらなる画像強調観察の症例蓄積，臨床検討が期待される。

文 献

- 1) The Japanese Society for Esophageal Disease : Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan 3rd Edition. 2002
- 2) Kodama M, Kakegawa T : Treatment of superficial cancer of the esophagus : A summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 1998 ; 123 : 432-439
- 3) 小山恒男, 宮田佳典, 島谷茂樹, 他 : 食道 m3・sm1 癌の診断と遠隔成績—第 46 回食道色素研究会アンケート調査報告—転移のあった m3・sm1 食道癌の特徴. *胃と腸* 2002 ; 37 : 71-74
- 4) (財) がんの研究振興財団 : がんの統計'08
http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html
- 5) Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T : Risk appraisal and endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese populations. *Esophagus* 2007 ; 4 : 135-143
- 6) 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* 2005 ; 26 : 1008-1012
- 7) Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, et al : Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 ; 12 : 1227-1233
- 8) Yokoyama A, Yokoyama T, Kumagai Y, et al : Mean corpuscular volume, alcohol flushing, and the predicted risk of squamous cell carcinoma of the esophagus in cancer-free Japanese men. *Alcohol Clin Exp Res* 2005 ; 29 : 1877-1883
- 9) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W : Field cancerization in oral stratified squamous epithelium : clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953 ; 6 : 963-968
- 10) 幕内博康, 島田英雄, 千野 修, 他 : 食道癌手術症例にみられる多臓器重複癌. *胃と腸* 2003 ; 38 : 317-330
- 11) 吉田武史, 清水勇一, 廣田ジョージョ, 他 : 食道癌. *The GI Forefront* 2007 ; 3 : 118-122
- 12) Li MH, Ji C, Cheng SJ, et al : Occurrence of nitroso compounds in fungi-contained foods : a review. *Nutr Cancer* 1986 ; 8 : 63-69
- 13) Abnet CC, Lai B, Qiao YL, et al : Zinc concentration in esophageal biopsy specimens measured by X-ray fluorescence and esophageal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 301-306
- 14) Muto M, Minashi K, Yano T, et al : Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging : a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1566-1572
- 15) Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, et al : Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 2942-2948
- 16) 門馬久美子, 吉田 操, 小澤 広, 他 : 食道表在癌の深達度を誤った要因—内視鏡の立場から. *胃と腸* 2000 ; 39 : 889-900
- 17) 土田知宏, 平澤俊明, 植木信江, 他 : 食道癌—深達度診断. *臨牀消化器内科* 2008 ; 23 (7) : 991-997
- 18) 幕内博康 : 食道表在癌の深達度診断—内視鏡医の立場から. *Endoscopic Forum for digestive disease* 2000 ; 16 : 5-9
- 19) 二村 聡, 中西幸浩, 富永健司, 他 : 多発食道癌の病理—ルゴール不染帯多発との関連.

- 胃と腸 2001 ; 36 : 997-1007
- 20) 清水勇一, 吉田武史, 加藤元嗣, 他 : 早期食道癌存在診断・質的診断の進歩—高画質通常内視鏡画像による診断. 胃と腸 2008 ; 43 : 1422-1430
 - 21) 島田英雄, 幕内博康, 町村貴郎, 他 : 5 mm 以下のヨード不染帯の検討—微小不染帯の臨床的意味は何か. 胃と腸 1994 ; 29 : 921-930
 - 22) 門馬久美子, 吉田 操, 藤原純子, 他 : これからの食道早期癌拾い上げ診断—NBI の立場から. 胃と腸 2006 ; 41 : 151-164
 - 23) 門馬久美子, 吉田 操, 山田義也, 他 : 粘膜癌を発見するための内視鏡検査. 胃と腸 1995 ; 30 : 337-345
 - 24) 井上晴洋, 横山顕礼, 南ひとみ, 他 : 早期食道癌の深達度診断の進歩—NBI 拡大内視鏡を中心に. 胃と腸 2008 ; 43 : 1479-1488
 - 25) 井上晴洋, 加賀まこと, 南ひとみ, 他 : NBI 画像による咽頭・食道扁平上皮領域における内視鏡的異型度診断および内視鏡的深達度診断—IPCL パターン分類. 日消誌 2007 ; 104 : 774-781
 - 26) 吉澤充代, 大澤博之, 山元博徳 : FICE による早期食道癌の存在・質的診断法. 胃と腸 2008 ; 43 : 1462-1470
 - 27) 有馬美和子, 有馬秀明, 多田正大 : 拡大内視鏡による分類—食道—微細血管分類. 胃と腸 2007 ; 42 : 589-595
 - 28) 有馬美和子, 有馬秀明, 多田正大 : 早期食道癌深達度診断の進歩—FICE 併用拡大内視鏡を中心に. 胃と腸 2008 ; 43 : 1489-1498
 - 29) 有馬美和子, 有馬秀明, 多田正大 : 食道表在癌深達度診断の進歩—拡大内視鏡 vs EUS—EUS の意義. 胃と腸 2006 ; 41 : 183-196
 - 30) Suzuki H, Saito Y, Ikehara H, et al : Evaluation of visualization of squamous cell carcinoma of esophagus and pharynx using an autofluorescence imaging videoendoscope system. J Gastroenterol Hepatol 2009 ; 24 : 1834-1839
 - 31) 上堂文也, 石原 立, 飯石浩康, 他 : 自家蛍光内視鏡検査による食道癌の診断. 胃と腸 2008 ; 43 : 1471-1478

(金城 徹, 野中 哲, 小田一郎, 斎藤 豊)