

I 腫瘍・非腫瘍の鑑別

大腸においては、ポリープ癌化説¹⁾に基づき、基本的に過形成性ポリープは、癌化の可能性がほとんどなく、切除の必要性はないものと考えられている。すなわち、腺腫と過形成性ポリープ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可能となる。

過形成性ポリープの内視鏡像は、通常5mm以下の無茎半球状で、光沢のある白色調の平坦隆起性病変である。直腸～S状結腸に多いが、右半結腸にも存在する。拡大内視鏡観察することで、工藤ら²⁾のII型ピットパターンが観察される。

腺腫においては、色調は肉眼型で異なる場合もある（陥凹型と隆起型）が、通常軽度発赤調であり、色素内視鏡を併用した拡大観察でIII_s, III_L, IV型ピットパターンが観察される。時に発赤調の過形成性ポリープや、正色調の腺腫が存在しこのような病変の正確な診断には拡大内視鏡観察が必須となる。

最近新しい画像強調内視鏡として narrow band imaging (NBI)⁴⁾⁵⁾などが開発され、このNBIを用いることで腫瘍・非腫瘍の鑑別も、色素撒布することなく瞬時に可能となっている。すなわち腺腫は、腫瘍表面の毛細血管網を反映し茶褐色調(Brownish area)に観察されるが、過形成性ポリープは、腫瘍表面の毛細血管網が比較的少なく腺腫と比較して白色調に観察される⁴⁾⁵⁾。

一方、右半結腸に存在する large hyperplastic polyp あるいは鋸歯状腺腫, Sessile serrated adenoma (SSA)/sessile serrated polyp (SSP) などといった概念が提唱されているが、これらは腫瘍性病変の一種と見なされている。これらの病変の一部は、従来のポリープ癌化説¹⁾と異なり, serrated pathway⁶⁾といった癌化の機序も考えられており、通常の過形成性ポリープとは異なる対応、すなわち腺腫性ポリープに準じた対応が必要となる。

・拡大内視鏡

通常内視鏡診断に加えて、0.4% インジゴカルミン液によるコントラスト法、もしくは0.05% クリスタルバイオレット染色を行い、拡大観察す

ることで、腫瘍・非腫瘍の鑑別、さらに深達度診断の精度が上がるとされている。拡大観察では、大腸粘膜の腺管開口部 (pit) の形態・配列を観察することで、腫瘍・非腫瘍を鑑別し、さらにはM・SM癌の評価をしている。ピットパターン分類として広く使われているものに「工藤・鶴田分類」がある。I～V型pitまで分類され、I～II型pitは非腫瘍性病変、III～V型pitは腫瘍性病変としている²⁾。当院では、「工藤・鶴田分類」をもとに3群に分けた臨床分類を使用し、腫瘍性病変が内視鏡治療が適切か、それとも外科手術が妥当かを判断している³⁾⁷⁾。臨床分類の中で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型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」と定義している。

II 腺腫に対する内視鏡治療の根拠

Morsonらの提唱したポリープ癌化説¹⁾に従い、すべての腺腫性ポリープは基本的に内視鏡的に切除されている。これは米国で施行された大規模臨床試験の結果に基づいている。以下にNational Polyp Study (NPS)⁸⁾⁹⁾およびそれに基づいて現在日本でon-goingで進んでいるJapan Polyp Study (JPS)¹⁰⁾というポリープ切除後の経過観察期間に関する多施設前向きランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial; RCT)について解説する。

1. National Polyp Study (NPS)

1993年に米国NPS groupから、大腸腺腫性ポリープをすべて摘除することにより、76～90%の大腸癌抑制効果が得られること、また、大腸癌や前癌病変(Index lesion; IL)の発生を考慮した場合の至適大腸内視鏡検査間隔は3年後で良いことが提唱された⁸⁾⁹⁾。最近では、American Cancer Societyから大腸ポリープの数、組織型に応じて、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。これによると、全くポリープを認めない患者、あるいは直腸に過形成性ポリープのみを認める患者においては10年後の内視鏡経過観察、1～2個の1cm以下のポリープ(低

異型度)では5~10年後の経過観察などが推奨されている。このガイドラインは、NPSの結果などを考慮したものであるが、このガイドラインを日本の患者にそのまま当てはめることができるかどうかについては疑問の余地が残る。なぜなら、日本においては従来のポリープとは様相を異にする、表面型大腸腫瘍の診断と治療が現在の課題となっているからである。残念ながら、NPSにおいては、表面型腫瘍の発見頻度は低く、また陥凹型腫瘍にいたっては1例も発見されていない。最近になって欧米においてもようやく陥凹型腫瘍に対する認識が高まってきた。

2. 日本における多施設前向き RCT—Japan Polyp Study (JPS) の紹介

陥凹型腫瘍の頻度も異なり、内視鏡観察の精度も異なる欧米の知見をそのまま日本に当てはめることには異論がある。したがって日本におけるサーベイランスプログラムはいまだ統一されておらず、各施設で独自の考え方で行われているのが現状である。そこで国立がんセンター(現国立がん研究センター)を中心として、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 RCT が計画され、すでにエントリーを終了している。現在、RCT 後の経過観察が進行中である。この JPS はデザインこそ NPS に似ているが、Study のコンセプト・本質は似て非なるものである¹⁰⁾¹¹⁾。

3. 多施設における遡及的検討—JPS レトロ

JPS を開始するに際し、多施設(6施設; 国立がんセンター中央・東病院, 秋田日赤病院, 熊本地域医療センター, 北里大学, 大阪成人病センター)における遡及的検討を行った¹⁰⁾¹¹⁾。遡及的検討の患者登録基準としては40歳以上、1990~1995年(国立がんセンター東病院は1992年7月~1997年6月)までの初回検査例のうち3年以上の経過が追跡され、Total colonoscopy(TCS)により確認された5309症例。なお、①大腸腸管切除の既往、②大腸上皮性腫瘍に対する内視鏡切除の既往のあるもの、③家族性大腸腺腫症や遺伝性非ポリポーシス大腸癌、炎症性腸疾患、および初回発見病変が④有茎性以外の3cm以上の広基

性腫瘍、⑤SM以深癌、また⑥TCSがなされていない症例などは除外した。「10mm以上の上皮性腫瘍、癌腫」をILと定義して、対象症例における累積IL推定発生率をKaplan-Meier法によって解析した。対象は初回検査時の所見に従い、A) pure-NAD群: 上皮性腫瘍を全く認めなかったもの(2006例)、B) NAD群: 5mm以下の腺腫のみを認め、摘除の有無を問わないもの(1655例)、C) 腺腫群: 5mm以下を除いて6mm以上の腺腫はすべて摘除したもの(1123例)、D) M癌群: 内視鏡摘除により粘膜内癌(M癌)と診断されたもの(525例)に分けたうえで4群間でのIL推定発生率の差について解析した。

平均観察期間: 5.1年, その間の平均検査回数: 4.2回, 平均検査間隔は15.7カ月といずれも各群間に有意な差は認めていない。A~D群間でのIL発見頻度は、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C・D群でILの発生頻度が高い傾向にあった。また、各群のKaplan-Meier曲線から推定されるIL発生率では、 $A < B < C < D$ 群の順に危険度が高く、その発生時期も早まる傾向にあった(Figure 1)。これらのIL推定発生率は、A+B群(5%) < C+D群(13%)と後者が有意に高率であった($p < 0.0001$)。ILの発生率を、仮に5%以内を許容範囲とした場合の適正な検査間隔は、A群は10年を超えるもののB群では6年、C・D群で3年という結果であった。またC・D群においては、3年後の累積IL発生率が5%を超えたことから、日本においてNPSと同様のプログラムでのRCTを行うことが難しいと考えられ、JPSにおいては、初回 clean colon 化後(1次 TCS)、1年後に再度 clean colon 化(2次 TCS)を確認し RCT を行っている。

III 腺腫性ポリープに対する内視鏡治療の現状

NPSの結果より、現時点では、すべての腺腫性ポリープは切除するとする施設が多いと思われる。しかしながら、施設によっては5mm以下の腺腫に関しては切除せず、経過観察するという方針の施設も存在する。JPSレトロの解析結果から

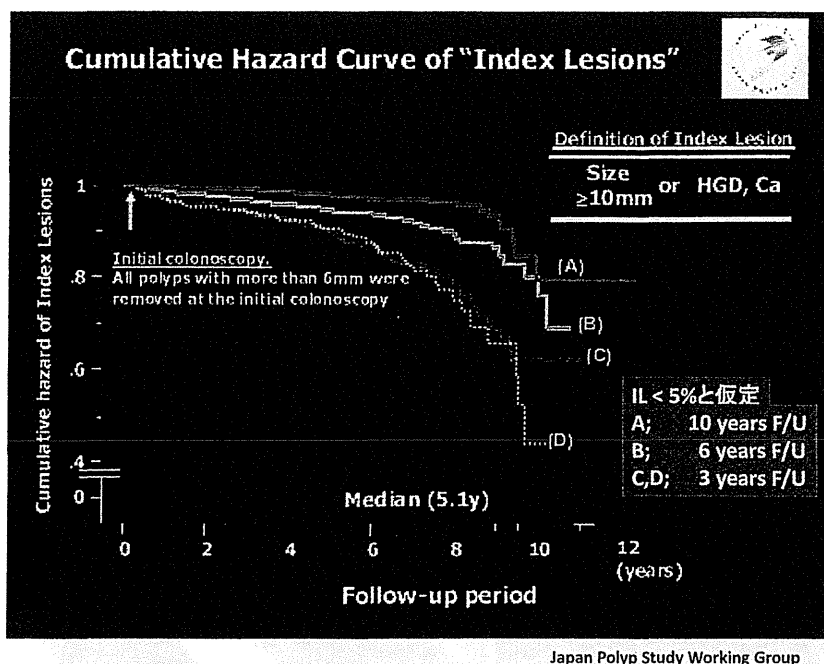


Figure 1. 多施設における遡及的検討—JPS レトロ：各群の Kaplan-Meier 曲線から推定される IL 発生率では、 $A < B < C < D$ 群の順に危険度が高く、その発生時期も早まる傾向にある。これらの IL 推定発生率は、 $A + B$ 群 (5%) $< C + D$ 群 (13%) と後者が有意に高率であった ($p < 0.0001$)。IL の発生率を、仮に 5% 以内を許容範囲とした場合の適正な検査間隔は、A 群は 10 年を超えるものの B 群では 6 年、C・D 群で 3 年という結果であった。

も、5mm 以下の腺腫性ポリープのみが存在する群に関しては、IL の発生頻度を考慮しても NAD 群と大差がないことから、5mm 以下の腺腫に関しては経過観察でも問題ないであろうが、これらはすべて確実な経過観察を前提としたものである。

・内視鏡治療の種類

腺腫性病変の大きさ、形に応じて、内視鏡治療の方法を使い分ける必要がある。

1) Hot biopsy (Figure 2A)

主に 6mm 程度までの腺腫性ポリープに対して施行する。鉗子でポリープを把持し粘膜面から持ち上げた状態で通電することで、ポリープと正常粘膜間の最も薄くなった部分が切除される。

2) ポリペクトミー (Figure 2B)

スネアでポリープの基部正常粘膜部を把持し通電切除する方法であり¹²⁾、主に Ip などの隆起型病変に対して施行される。

3) 内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic Mucosal Resection ; EMR) (Figure 2C)

表面型腫瘍や粘膜内癌に対して施行される。ポリペクトミーと同様スネアで切除するが、生理食塩水などを粘膜下層に局注して表面型病変をポリープ状に隆起させたうえで切除する¹³⁾。最近では、生理食塩水の代わりに、グリセオール^{®14)}やヒアルロン酸製剤 (ムコアップ^{®15)}が粘膜下局注剤として使用されるようになり、粘膜下膨隆の持続時間も長くなり、また形の良い膨隆が容易に形成できる。

4) 内視鏡的分割切除 (Endoscopic Piecemeal Mucosal Resection ; EPMR) (Figure 2D)

2cm を超える病変でも、顆粒型側方発育型腫瘍 (Laterally spreading tumor-granular type ; LST-G) などは、腺腫あるいは腺腫内癌であって、そのほとんどが腺腫であれば分割切除 (EPMR) が許容されている²⁾¹⁶⁾。注意すべきは、癌部ある

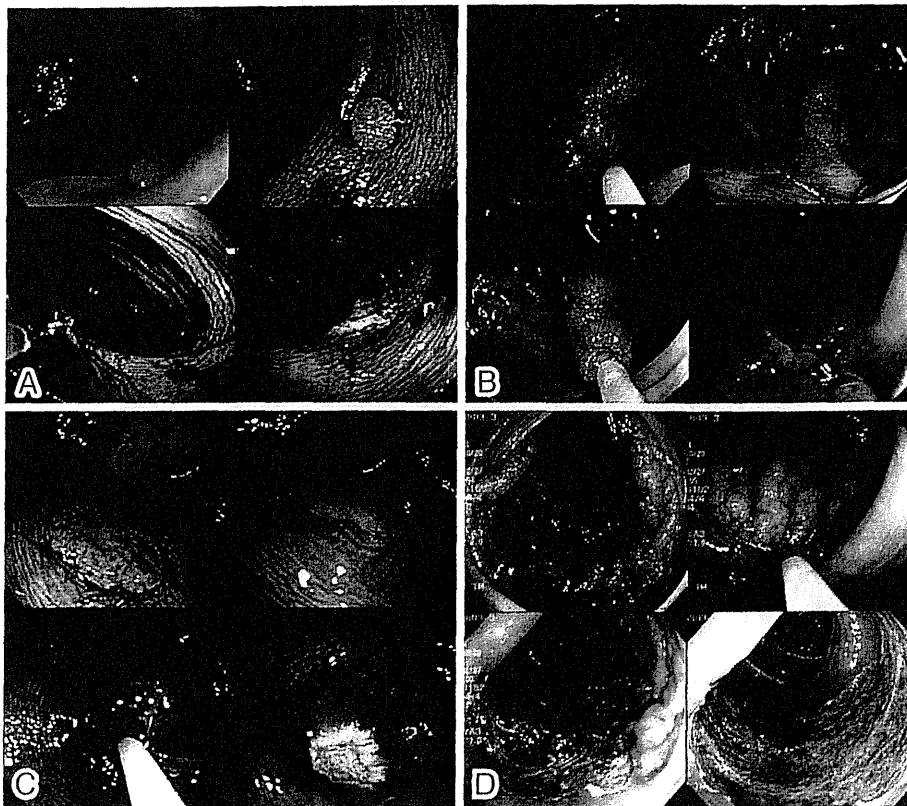


Figure 2. 内視鏡治療法 A: Hot biopsy. 主に6mm程度までの腺腫性ポリープに対して施行する。鉗子でポリープを把持し粘膜面から持ち上げた状態で通電することで、ポリープと正常粘膜間の最も薄くなった部分が切除される。B: ポリペクトミー。スネアでポリープの基部正常粘膜部を把持し通電切除する方法であり、主にIpなどの隆起型病変に対して施行される。スネアの最大径が3cm程度であるため大きさの限界がある。C: EMR. 表面型腫瘍や粘膜内癌に対して施行される。生理食塩水などを粘膜下層に局注して表面型病変をポリープ状に隆起させたうえで切除する。D: EPMR. SM浸潤の可能性がほとんどないと判断されるLST-Gでは、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が許容される。以前はこのような半周を超えるLST-Gに対してもEPMRが選択されたが、最近ではESDが選択される。

いはSM浸潤部などを絶対にスネアで分断しないことである。正確な病理組織診断、深達度診断や脈管侵襲の評価ができなくなる可能性がある。

顆粒均一型では、腫瘍径が大きくなってでもそのほとんどが腺腫あるいは腺腫内癌であり、EPMRの良い適応と考えられる。一方、粗大結節を含む結節混在型においては、腫瘍径とともにSM浸潤率も上昇することから3~4cmまでをEPMRの適応としている。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、結節部においては拡大内視鏡を用いてもInvasive pattern

を呈さない場合がある。したがって、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¹⁶⁾。

5) 内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection; ESD) (Figure 3)

基本的には早期大腸癌に対する治療法である。2cmを超える非顆粒型LST (LST-non granular type; LST-NG) においては、腺腫であっても通常EMRが難しい場合があり、ESDが必要な場合がある。元々は平尾らのEndoscopic resection

with
rine (小野¹⁴⁾
癌の
を積
し
穿孔の
作性
いる。
るい
り、
点で
医療
いる。
LS
の検
こと;

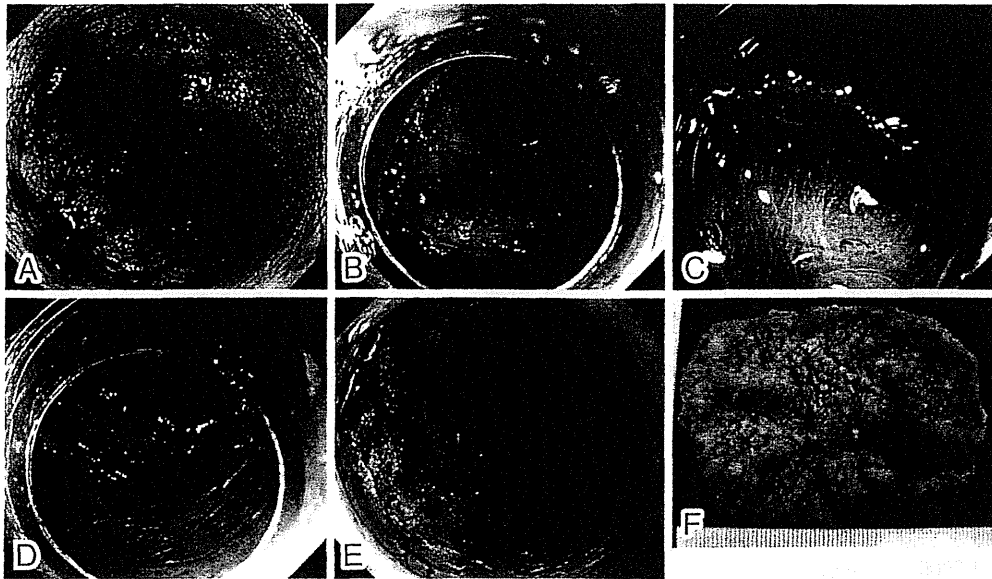


Figure 3. 大きなLST-Gに対するESD A:100mmのIs+IIa(LST-G)病変がS状結腸に存在する。インジゴカルミン撒布にて病変境界は明瞭に認識できる。拡大観察にてNon-invasive patternが観察され、腫瘍径は大きいが粘膜内病変と診断できる。B:反転にて周囲切開からポールチップ型Bナイフ(effect 3, ENDO CUT 50W)にて、病変口側から約1/4~半周の切開を開始するが、切開の割合は病変の大きさに応じて調整する。C:先端アタッチメントによりインジゴカルミンで青く染まった粘膜下層が確認できる。この青い粘膜下層の真ん中から下1/3を剥離する。D:反転にて剥離が進んだ状態。E:一括切除後潰瘍面。穿孔などの合併症なく約2時間で終了した。F:一括切除標本。粘膜内癌で治療切除が得られた。

with local injection of hypertonic saline epinephrine (HSE) solution; ERHSE法を改良し、細川・小野¹⁷⁾らが開発したITナイフを使用して早期胃癌の一括切除を目的としていた。その後、山本¹⁵⁾、矢作らが先駆者となり、深部結腸においても、ESDを積極的に行うようになった。

しかしながら、大腸では腸管壁の薄さからくる穿孔の危険性や、管腔が狭いことから内視鏡の操作性が悪いといった技術的困難性が問題となっている。また胃癌と異なり、内視鏡治療の適応となるいわゆるLSTではその多くが腺腫内癌であり、分割切除でも十分に対応できている¹⁶⁾。現時点では保険収載にはいたらなかったものの、先進医療として多くの施設で施行されるようになっていく。

LST-NGにおいては、*K-ras*, *p53*などの遺伝子の検討からも陥凹型腫瘍に近い性質を有していることが示唆されており¹⁸⁾¹⁹⁾、またSM浸潤率やSM

浸潤様式の点からもLST-NGに関しては一括切除が必要であるという認識はある程度統一した見解となっている¹⁶⁾。

IV ESDとEMRの治療成績—20mm以上の腺腫・早期癌：経過観察例— (Figure 4, 5)

当院において2003年1月から2006年12月までに20mm以上の大腸腺腫・早期癌に対して内視鏡治療を行った553病変中、病理学的に大腸癌治療ガイドライン²⁰⁾の治療切除基準を満たし、6カ月以上の経過観察が可能であった373病変(EMR/EPMR:228病変, ESD:145病変)を対象に、治療法別の遺残再発率、偶発症、治療時間、遺残再発した病変の経過について検討した²¹⁾²²⁾。

その結果、通常EMRを選択した228病変中、一括切除が可能であったものは全体の32%(74/228)に留まり、残りの68%(154/228)は分割切除となった($p<0.0001$)。腫瘍径については、ESD

	EMR/EMPR	ESD
Cases	228 (EMPR : 154)	145
Tumor Size (mean ± SD : mm)	28 ± 8 (20-95)	37 ± 14 (20-140)
Follow-up Duration (mean ± SD : Month)	26 ± 17 (6-68)	20 ± 13 (6-61)
En-bloc Resection	74 (32%)	122 (84%) $p < 0.0001$
Recurrence Rate	33 (14%) EMR : 2 (3%), EMPR : 31 (20%)	3 (2%) $p < 0.0001$ En-bloc : 0 (0%), Piecemeal : 3 (13%)
Complications : Perforation	3 (1.3%)	9 (6.2%) <i>N.S</i>
Delayed Bleeding	7 (3.1%)	2 (1.4%) <i>N.S</i>
Operation Time (mean ± SD : min)	29 ± 25 (3-120)	108 ± 7 (15-360) $p < 0.0001$

2003.1-2006.12 : National Cancer Center Hospital

Figure 4. EMR と ESD の治療成績—20mm 以上の腺腫・早期癌：経過観察例—。

	EMR/EMPR (n = 33)	ESD (n = 3)
Location (Rectum/S-D/T-Cecum)	13/7/13	2/0/1
Detection point of residual/ recurrence lesion	First examination : 91% (30/33) after treatment < 6 months : 6 6 months : 21 6-12 months : 4 12-36 months : 2	First examination : 100% (3/3) after treatment < 6 months : 1 6 months : 2
Additional treatment times	1.3 (1 : 26 cases, 2 : 5 cases, 3 : 2 cases)	1 (1 : 3 cases)
Additional treatment means	EMR : 14 Hot biopsy : 18 Operation : 1	EMR : 1 Hot biopsy : 2

2003.1-2006.12 : National Cancer Center Hospital

Figure 5. EMR と ESD の治療成績—遺残・再発例の詳細—。

群が大きい傾向があるものの、組織診断、占拠部位、平均年齢、治療後の観察回数、観察期間などにおいて両群間に差は認めない。

遺残・再発率は EMR/EMPR 群では 14% (33/228) (平均観察期間 26 ± 17 , range : 6~68) であったのに対し、ESD 群ではわずか 2% (3/145) (平均観察期間 20 ± 13 , range : 6~61) であった。

一方、偶発症の観点からは、有意ではないものの、穿孔(穿通)が、ESD 群で 9 例 (6.2%) と EMR/EMPR 群の 2 例 (0.9%) に比べ多く、後出血に関しては、むしろ EMR/EMPR 群で 7 例 (3.1%) と ESD 群の 2 例 (1.4%) よりも多い傾向にあった。治療時間について見ると、平均時間ではそれぞれ 29 分・108 分と ESD 群では約 3 倍の時間を

要していた ($p < 0.0001$) (Figure 4).

また EMR/EMPR 群の再発例の 90% 以上が治療後 6 カ月以内の初回内視鏡検査時に発見されている。内視鏡での追加治療 (半数以上は Hot biopsy の追加のみ) で 97% (32/33) は対処可能であったが、1 例は浸潤癌として再発が認められ、外科手術を要した。再発部位に差は認めなかった。ESD 群ではすべて治療後初回 6 カ月後の内視鏡検査にて発見され、内視鏡治療 (EMR 1 例、Hot biopsy 2 例) のみで対処可能であった (Figure 5)。

V 内視鏡検査後の経過観察時期

20mm 以上の腺腫・早期癌の内視鏡治療後経過観察例の結果から、基本的に腺腫であっても分割切除例においては局所再発の危険性があるため、半年後の内視鏡経過観察が必要となることがわかる。

American Cancer Society から大腸ポリープの数、組織型に応じて、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おり、ポリープを認めない患者、あるいは直腸に過形成性ポリープのみを認める患者においては 10 年後の内視鏡経過観察、1~2 個の 1cm 以下のポリープ (低異型度腺腫) では 5~10 年後の経過観察などが推奨されている。今後、日本における JPS の解析結果が明らかとなることで、本邦においてもリスク別の大腸内視鏡検査間隔についての適切なサーベイランスプログラムが提唱できるであろう。

それにより過剰な内視鏡検査を省略することが可能となれば、40 歳以上あるいは 50 歳以上の全人口、あるいは一部でも、全大腸内視鏡検査などでスクリーニング可能となることで、大腸癌死亡率を大幅に減少させることが期待できる。

VI 新しい内視鏡技術—画像強調観察

通常白色光内視鏡とは別に、狭帯域内視鏡: Narrow Band Imaging (NBI) や自家蛍光内視鏡: Autofluorescence Imaging (AFI) といった異なる波長を用いた内視鏡が開発され光デジタル法として注目されている。NBI は専用フィルターに

より狭帯域の波長を抽出し、腫瘍表面の微細血管構造の視認性を高めた内視鏡システムである⁴⁾⁵⁾。腫瘍・非腫瘍の鑑別に関しては、町田・佐野らからすでにその有用性が報告されている⁵⁾。一方、腫瘍の発見率については、欧米からも、報告があるもののその有効性に関しては議論が分かれている²³⁾²⁴⁾。われわれの施設で行った Back to back による検討では、NBI は通常白色光と比較して腫瘍径の小さな表面型病変をより多く発見できる可能性が示唆された²⁵⁾。これらのデータの相違は、使用された内視鏡システムの違い、前処置の違い、表面型腫瘍に対する認識の相違、NBI に対するラーニングカーブなどが関与していると推測される²⁶⁾²⁷⁾。現在、国立がん研究センターを中心とした、多施設 RCT が終了しており、データ解析中である。AFI に関しては、励起光を照射することで自家蛍光の減弱している腫瘍性病変の発見に寄与すると考えられている。AFI に関しても、最近、腫瘍・非腫瘍の鑑別ならびに、大腸腫瘍の発見率に関する知見²⁸⁾が明らかにされつつある。

また画像強調観察のデジタル法として FICE (Flexible Spectral Imaging Color Enhancement) や i-scan なども開発され NBI, AFI 同様、スクリーニングシステムに対する期待が高まっている。これらの画像強調観察法を使用することで、今まで発見が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。

おわりに

大腸良性腫瘍性病変に対する診断・治療と内視鏡摘除後サーベイランスの標準化について概説した。内視鏡摘除後サーベイランス法については、現在 11 施設による多施設前向き RCT が進行中であり、その結果が待たれるところである。内視鏡治療が介入することによる大腸癌発生リスク軽減の可能性や、日本独自の内視鏡によるサーベイランス法の確立などが期待される。

文 献

- 1) Morson BC, Dawson IM: The polyp-cancer sequence. *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Sci-

- entific, London, 542-547: 1972
- 2) 工藤進英: 早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ, 医学書院, 東京, 42-45: 1993
 - 3) Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, et al: Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 33; 1036-1041: 2001
 - 4) Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al: Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 9; 568-577: 2004
 - 5) Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al: Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 36; 1094-1098: 2004
 - 6) East JE, Saunders BP, Jass JR: Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 37; 25-46, v: 2008
 - 7) 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
 - 8) Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al: The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 70 (suppl); 1236-1245: 1992
 - 9) 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
 - 10) 佐野 寧, 藤井隆広, 松田尚久, 他: 【大腸腫瘍内視鏡切除後のサーベイランスに向けて】大腸良性腫瘍性病変の治療とサーベイランスの標準化 Japan Polyp Study Workgroup (JPSG) retrospective study results. *胃と腸* 42; 1493-1499: 2007
 - 11) 松田尚久, 佐野 寧, 藤井隆広, 他: 【大腸ポリープの取り扱い】大腸ポリープ摘除後の経過観察はどうするか. *消化器内視鏡* 17; 1315-1321: 2005
 - 12) Deyhle P, Seuberth K, Jenny S, et al: Report on new instruments and new methods, endoscopic polypectomy in the proximal colon. *Endoscopy* 3; 103-105: 1971
 - 13) Yokota T, Sugihara K, Yoshida S: Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis Colon Rectum* 37; 1108-1111: 1994
 - 14) Uraoka T, Fujii T, Saito Y, et al: Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 61; 736-740: 2005
 - 15) Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, et al: Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy* 35; 690-694: 2003
 - 16) Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al: Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 55; 1592-1597: 2006
 - 17) 細川浩一, 吉田茂昭: 早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. *癌と化学療法* 25; 476: 1988
 - 18) 佐野 寧, 傳 光義, 加藤茂治, 他: 【いわゆるLST非顆粒型をめぐって】IICとLST非顆粒型の相違点と類似点 Laterally spreading tumor (LST) non-granular type の臨床・分子病理学的特徴 IIC型大腸腫瘍との比較. *早期大腸癌* 4; 357-366: 2000
 - 19) 尾田 恭: 表面型大腸腫瘍にみられる“偽足様所見”の診断学的, 腫瘍生物学的検討. *Gastroenterological Endoscopy* 38; 2815-2825: 1996
 - 20) 大腸癌研究会: 大腸癌治療ガイドライン医師用, 2005年版, 金原出版, 東京, 2005
 - 21) 福澤誠克, 斎藤 豊, 松田尚久: 【大腸腫瘍内視鏡切除後のサーベイランスに向けて】治療手技からみた大腸腫瘍内視鏡切除後のfollow upサーベイランスに向けて. *胃と腸* 42; 1483-1492: 2007
 - 22) Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al: Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* 24; 343-352: 2010
 - 23) Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, et al: A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut* 57; 59-64: 2007
 - 24) Rex DK, Helbig CC: High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging. *Gastroenterology* 133; 42-47: 2007
 - 25) Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al: Detectability of colorectal neoplastic lesions using narrow-band imaging system: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 23; 1810-1815: 2008
 - 26) Emura F, Saito Y, Ikematsu H: Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy: advantages and limitations. *World J Gastroenterol* 14; 4867-4872: 2008
 - 27) Uraoka T, Sano Y, Saito Y, et al: Narrow-band imaging for improving colorectal adenoma detection: appropriate system function settings are re-

- quired. Gut 58; 604-605: 2009
- 28) 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
-

(論文受領, 平成 22 年 8 月 20 日)
 受理, 平成 22 年 8 月 21 日)

特集 食道・胃の前癌病変, 高発癌状態をめぐって

5

食道癌ハイリスクに対するサーベイランス

野中 哲* 斎藤 豊*
吉永 繁高* 小田 一郎*

Key words: 食道癌, 頭頸部癌, ハイリスク群, 異時性食道多発癌

要旨

近年の内視鏡機器および診断・治療技術の向上により, 食道癌の長期成績も改善されてきている。EMR/ESD や CRT は, 食道が温存されている低侵襲な治療であるがゆえに, 初回治療後のサーベイランスがきわめて重要になってくる。なぜなら, 食道癌および頭頸部癌は, field cancerization 現象により多発しやすい癌であるからである。食道癌のハイリスク群においては, 咽頭も詳細に観察する必要がある, その際 NBI は必須である。食道では, ヨード染色が現時点でも gold standard であるが, NBI はほぼ同等の能力を有しているといつてよいだろう。異時性食道多発癌を制御することが, 長期生存のためには必要不可欠である。

doscopic mucosal resection ; EMR), および近年では内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection ; ESD) の開発・発展により, 大きな病変に対しても低侵襲な治療で臓器を温存しながら, 長期予後を望めるようになった^{1)~7)}。また, 食道扁平上皮癌は化学放射線治療 (chemoradiotherapy ; CRT) により根治可能な数少ない癌の一つであり, 進行癌症例においても臓器を温存しながら長期生存が可能となる症例が増えつつある^{8)~10)}。しかしながら, field cancerization 現象により¹¹⁾, 頭頸部癌・食道癌は多発しやすいことが広く知られており, 一度は根治できたとしても, 高い発癌リスクを有する食道粘膜自体がそのまま温存されている場合には, 異時性食道多発癌が出現してくる可能性は高い。これらを適切に制御することが, 長期予後のためには非常に重要である。

本稿では食道癌ハイリスク患者に対してのサーベイランスを中心に述べる。

はじめに

現在は, 内視鏡診断・治療の目覚ましい進歩から, 以前では外科手術でしか根治が得られなかった消化管の早期癌も早期発見が可能となり, 内視鏡治療のみで治癒が期待できるようになった。

早期食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術(en-

*国立がんセンター中央病院内視鏡部
(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

表 食道癌のハイリスク群

50 歳以上の男性
大酒家(とくに flusher ; 少量の飲酒で顔面紅潮の既往または現症がある)
喫煙者
頭頸部癌の現病歴/既往歴
食道癌の既往歴
背景食道粘膜がヨード染色にてまだら不染を呈する MCV 高値

I. ハイリスク群

- 食道癌のハイリスク群は限定的であり、これに該当する症例に対しては、詳細な観察を行うべきである。

表に食道癌のハイリスク群を示す(頭頸部癌のハイリスク群とほぼ同義である)。これらは、いずれも明らかなエビデンスがあり、食道癌症例のほとんどが複数項目に該当している^{12)~19)}。食道癌のハイリスク群に対しては、咽頭・食道の詳細な観察が施行されるべきである。しかし、すべての患者にハイリスク群と同様の詳細観察を施行することは、日常臨床において不必要であるし不可能であり、検査前にハイリスク因子の有無を把握しておくことが重要である。

II. サーベイランスの実際

- ハイリスク群に対しては、常に病変があることを想定して検査を行う必要がある。その心構えがなければ、詳細な観察がおろそかになり、結果として病変を見落とすことになる。

1. 咽 頭

1) 観察の注意点

ハイリスク群の観察は咽頭領域から始まる。以前は、内視鏡を通過させるだけの領域であったが、Narrow-band imaging (NBI) の登場以来、咽頭領域においての表在癌が数多く発見されて

きている^{20)~23)}。咽頭観察の大きな障害は咽頭反射であり、これらを軽減するためには鎮静剤を使用したほうが検査しやすいが、全例に施行するわけにもいかないため、適宜判断する必要がある。とくに重点的に観察すべき部位は、下咽頭癌の好発部位である梨状陥凹であり、発声または息止めをさせることで声門が閉鎖され梨状陥凹が開くため、タイミングを合わせて観察することが大切である²⁴⁾。その他、中咽頭後壁、口蓋垂などの通常では観察しないような部位も、系統的に観察することが必要である。また、先端アタッチメントの装着も咽頭領域の観察を容易とする。これらの咽頭観察および生検は、食道ヘスコープを挿入する前に施行するべきである。なぜなら、検査の最後では、唾液貯留や患者の咽頭反射を含め条件が悪いことが多く、詳細な観察や生検は難しいからである。生検の際は、介助者にスコープを保持してもらい、検査者はアングル操作と鉗子操作に徹することが、確実かつスピーディーに検体を採取するコツである。

2) 通常観察

通常観察では、隆起や陥凹が明らかな病変を発見することはできるが、凹凸が目立たない平坦型の病変を認識することは難しい。病変を発見しても存在診断にとどまることが多く、正確な範囲診断や質的診断に至らず、検査として不十分である。さらに、食道では絶大な威力を発揮するヨード染色が、咽頭領域では誤嚥の危険性のため使用できない。そのため、咽頭領域においての通常観察は、病変を検出するという意味では不十分であると言わざるをえない。一方、NBI 観察の扁平上皮癌を描出する能力はヨード染色に匹敵し、まさに virtual chromoendoscopy といえよう。

3) NBI

NBI 観察において重要なことは、拡大観察を

行うことである。NBI 拡大観察において、上皮乳頭内血管ループ (intra-epithelial papillary capillary loop ; IPCL) を詳細に観察することにより、癌か非癌かの質的診断がはっきりする (図 1)^{20)~23)}。拡大観察なしの NBI 観察では、やはり通常観察と同様に存在診断にとどまる可能性があり、余分な生検や、再度の拡大内視鏡を用いた精密検査が必要となる。しかしながら high vision の内視鏡であれば拡大観察を併用しなくとも近接することで、拡大観察に近い診断が行えるようになってきている。

また、自家蛍光内視鏡 (auto fluorescence imaging ; AFI) が、通常観察より病変の視認性が優れていると報告されているが、咽頭領域においての有用性の報告は少なく²⁵⁾、咽頭領域では NBI 単独の検査で十分であると考えられる。そのため、現時点での食道癌ハイリスク群に対しての理想的な検査環境としては、NBI を用いて上部拡大スコープにて検査することであるといえる。

2. 食 道

1) 通常観察

食道は 1 本のトンネル状の臓器であり、胃に比べると解剖学的特徴に乏しい。そのため、食道の上部と下部を行ったり来たりして写真を撮影していると、その後の情報共有という観点からは非常にわかりにくいものになってしまう。当院では、基本的には内視鏡挿入時に口側から順に撮影しており、大動脈弓・左主気管支・左心房などの圧排を目印に、あとで第三者が見ても理解できるように「食道の地図をつくる」ように写真を撮らなければならない。その際、水洗し粘液を除去することはいうまでもない。

通常観察においては、発赤、血管透見像の乱れや消失、陥凹、凹凸不整、光沢の消失、白濁などが、早期食道扁平上皮癌を検出するために

重要な粘膜面の所見である。また、直接的に癌を疑う所見がなかったとしても、食道粘膜全体がザラザラしてつやがない場合や全体的に血管透見が低下しているような場合は (つまり食道粘膜が荒れている場合)、食道粘膜がまだら不染を呈している可能性があるため、NBI 観察やヨード染色を施行するべきである (図 2)。

2) ヨード色素内視鏡

ヨード染色は古典的な方法であるが、現在においても早期食道扁平上皮癌を検出する検査としては gold standard であるといえる。不整形・地図状の不染帯はだれでも明らかに認識でき、その有用性に疑問の余地はない。ただ、5 mm 以下の小不染帯では、癌である可能性は 0.9% ときわめて低いため、5 mm 以上の境界明瞭な不染帯をおもな生検のターゲットにすべきである²⁶⁾。また、上皮のほぼ全層が異型細胞で置換された場合は完全な不染帯となり、数分後には本来の病変の色調であるピンク色を呈するようになる現象を pink color sign と呼ぶが、癌か非癌かの判別に有用であることが報告されている²⁷⁾。

さらに、食道粘膜に大小不同のヨード不染帯が多発しているものをまだら不染と呼ぶが、まだら不染は食道多発癌や頭頸部癌のハイリスクであることが報告されており、まだら不染を呈する症例は嚴重に経過観察しなければならない (図 2b)¹⁴⁾。当院では、食道癌や頭頸部癌の現病歴および既往歴を有する症例に対しては、全例ヨード染色を毎回施行している。チオ硫酸ナトリウム (中和剤) を検査後撒布することで若干不快感を減ずることが期待されるものの、ヨード染色は胸焼けや胸痛、嘔気などを伴うため、患者にとってはとてもつらい検査であることも事実である。その点で、咽頭と同様に NBI は非常に有用な役割を確立している。

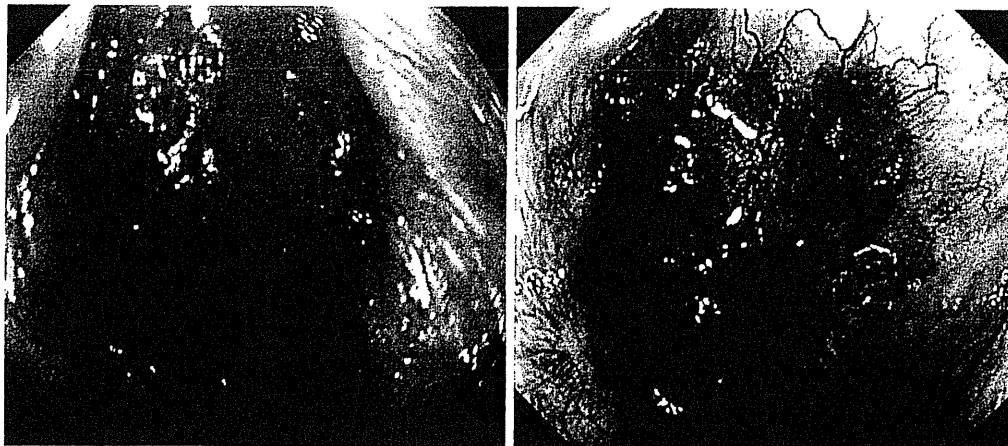
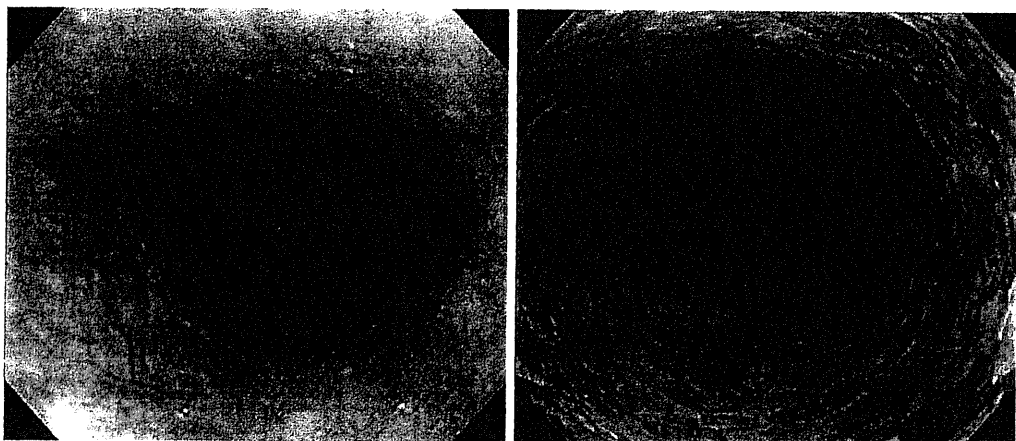


図1 右梨状陥凹外側の10 mm大の表在癌(0-II a)
 a : 通常観察像, 血管透見が消失した発赤調の領域が見られる。
 b : NBI 観察像, brownish area と異型 IPCL の増生が確認できる。
 c : NBI 拡大観察像, 井上分類の4徴(拡張・蛇行・口径不同・形状不均一)が認められる。

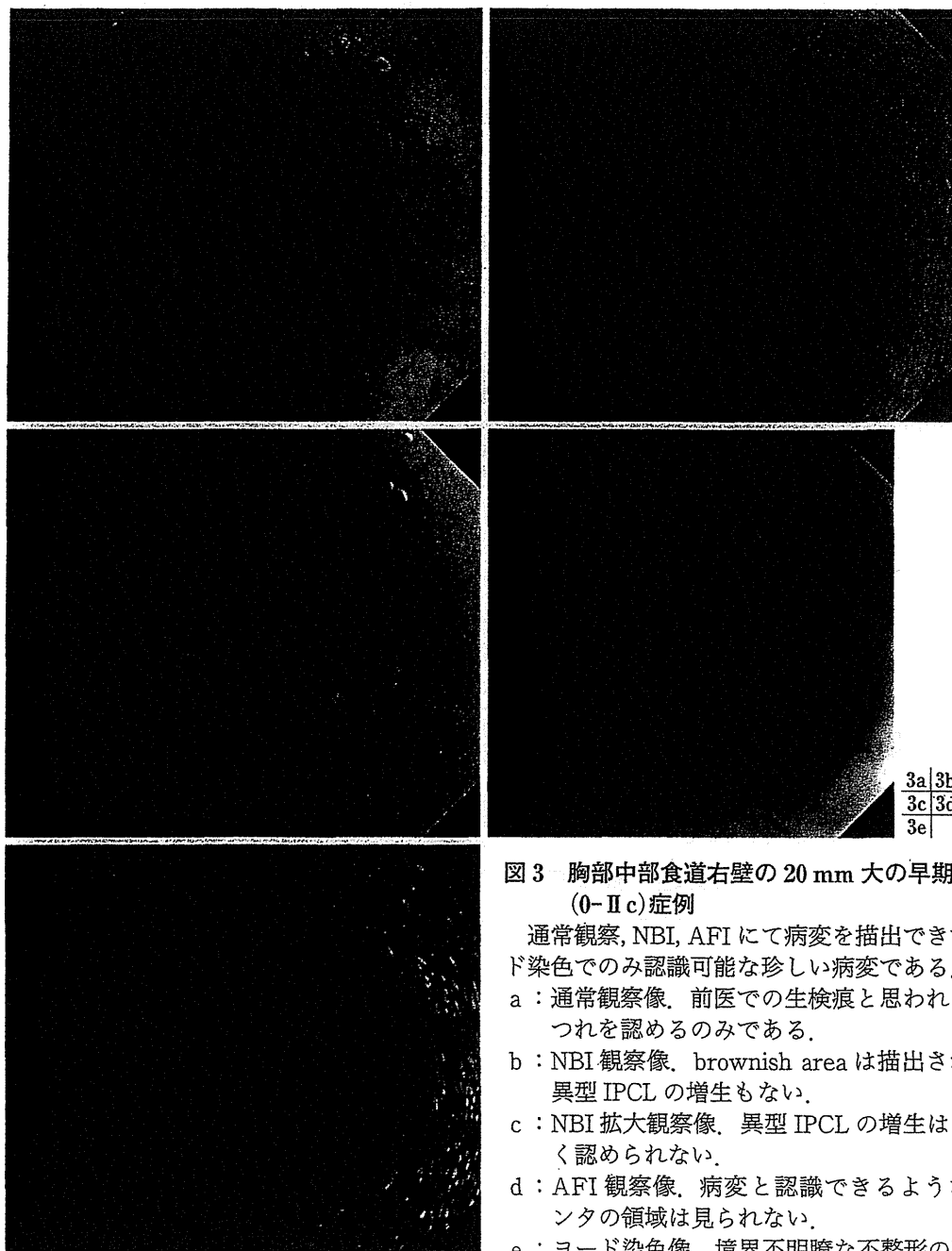


1a | 1b
 | 1c



2a | 2b

図2 まだら不染食道の内視鏡像
 a : 通常観察像, 全体的に血管透見が低下しており, 粘膜は凹凸不整で, ザラザラしている印象がある。このような所見を見た場合は, ヨード染色を施行するべきである。
 b : a のヨード染色像, 大小不同のヨード不染帯が多発しており, まだら不染を呈している。



3a	3b
3c	3d
3e	

図3 胸部中部食道右壁の20 mm 大の早期癌 (0-IIc) 症例

通常観察, NBI, AFI にて病変を描出できずヨード染色でのみ認識可能な珍しい病変である。

- a : 通常観察像. 前医での生検痕と思われるひきつれを認めるのみである.
- b : NBI 観察像. brownish area は描出されず, 異型 IPCL の増生もない.
- c : NBI 拡大観察像. 異型 IPCL の増生はまったく認められない.
- d : AFI 観察像. 病変と認識できるようなマゼンタの領域は見られない.
- e : ヨード染色像. 境界不明瞭な不整形の不染帯が認められる.

3) NBI

NBI はその有用性と汎用性により, 瞬く間に世界中に普及しつつある. とくに, 咽頭・食道の扁平上皮領域においては, きわめて有用であることが多数報告されており, 標準的な観察方法として確立しつつある^{20)~22), 28), 29)}. 食道における NBI 観察は, 通常観察と同様に系統的な

撮影を心がける. 施設により詳細は異なると思われるが, 一度スコープが通過したら形状が変化してしまうような病変や出血をきたす可能性が高い病変では, 病変を通過する前に NBI へ切り換える. 平坦型病変であれば, 病変の全体像を通常および NBI のルーチン撮影におさめた後, NBI 拡大観察を施行する. 咽頭と同様

に、NBI 観察のみでは存在診断にとどまり、質的診断に至らないことも多い。ヨード染色との最大の違いは、拡大観察における異型な IPCL の増生を確認・評価することで、質的診断および深達度診断までが可能なことにある²⁸⁾。

Takenaka らは、頭頸部癌患者 142 症例に対して、NBI 拡大観察の後にヨード染色を施行し、5 mm 以上の不染帯に対して生検を行い、それぞれの感度、特異度、正診率を検討している³⁰⁾。結果(NBI vs. ヨード)は、感度(95% CI) 90.9% (58.7~99.8) vs. 100 (71.5~100) ($P=1$)、特異度 95.4% (90.3~98.3) vs. 84.7 (77.4~90.4) ($P<0.001$)、正診率 95.1% (90.1~98.0) vs. 85.9 (79.1~91.1) ($P<0.01$)であり、特異度と正診率において NBI がヨード染色より有意に優れていたと報告している。つまり、ヨード染色では偽陽性が多く、陽性適中率が低いことになる。一方、NBI では brownish area と拡大観察における IPCL を評価するため、正確な質的診断が得られることが証明された。

長きにわたり、ヨード染色が食道癌・頭頸部癌のハイリスク群に対して行われてきたが、NBI がヨード染色の代わりになれば、患者の苦痛に対して大きな軽減が可能となる。ただ、ほとんどの病変は NBI にて描出可能と考えられるが、表面を非腫瘍上皮が覆う基底層型上皮内癌では、粘膜表面の血管増生に乏しく、描出困難であると思われることには留意する必要がある(図 3)³¹⁾。

4) AFI

AFI は NBI と比べると専用のスコープが必要であり、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が、食道や大腸における有用性が報告されている^{32),33)}。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。

Suzuki らは、食道扁平上皮癌 39 病変に対して通常観察と AFI にて検査を行い、それぞれの内視鏡像を検査者とは別の内視鏡医 3 人が病変の視認性を 3 段階(visible, illegible, invisible)に評価し、AFI では 79%が visible であったのに対し、通常観察では 51%だったと報告している($P<0.05$)²⁵⁾。深達度診断は評価できないが、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、現時点では解像度の問題など解決すべき課題もあり、標準的な検査とはいいがたく、今後のさらなる検討が必要である。

Ⅲ. 異時性食道多発癌

- 低侵襲治療の恩恵として食道が温存できるが、食道癌発生の高リスクな粘膜がそのまま残っているため、高頻度で異時性食道多発癌が発生してくる。

食道癌のサーベイランスにおいてもっとも重要なことは、食道および咽頭の異時性多発癌を制御していくことにある。前述したように、頭頸部癌や食道癌は同時性および異時性に多発しやすいことが知られており、一度の治療により根治したとしても、EMR/ESD や CRT などの低侵襲治療により食道が温存されている場合は、その後の経過観察中に異時性多発癌が出現してくることは日常临床上よく経験する。

門馬らは、早期食道癌では 20%が同時性食道多発癌を有し、12.6%で異時性食道多発癌が認められることを報告している³⁴⁾。島田らは、EMR 後に 6 カ月ごとのヨード染色を併用した内視鏡検査を施行し、1 年以上の経過観察が行われた 487 例において、同時性食道多発癌が 15.4%、異時性食道多発癌が 7.1%に発見されたと報告している³⁵⁾。Shimizu らは、EMR を施

行した 82 症例のうち 14.6%で異時性食道多発癌が出現し、背景食道粘膜がまだら不染を呈する症例では 37.5%に異時性食道多発癌を認めたと報告している³⁶⁾。堅田らは、EMR を施行した早期食道癌 116 症例において、同時性・異時性食道多発癌は 20.7% (同時性のみ 7.8%, 異時性のみ 7.8%, 同時性+異時性 5.2%) に認められ、まだら不染症例のうち 26.3%に異時性食道多発癌が発生したことを報告している³⁷⁾。Muto らは、頭頸部癌患者 389 例において 14% に同時性食道多発癌を認め、まだら不染症例では 54.8% に同時性食道多発癌が検出され、1 年以上の経過観察が可能だったまだら不染症例のうち、15.0% に異時性食道多発癌が発見されたことを報告している¹⁴⁾。

このように食道においては、同時性多発癌が 8~20%, 異時性多発癌が 8~15% に認められることが報告されており、他臓器に比べると高い水準であることがわかる³⁸⁾。また、まだら不染を呈する症例に限定すれば、異時性多発癌発生率が 8~38% にもなる超ハイリスクであることを認識しなければならない。異時性多発癌をコントロールするためには、適切なサーベイランスを行い、内視鏡治療により制御可能な段階で病変を発見することが非常に大切である。

当院では、EMR/ESD 後および CRT 後の食道癌症例は、少なくとも 6 カ月に 1 回は内視鏡検査を施行しているため、ほとんどの異時性多発癌は早期癌の段階で発見できている。しかし、サーベイランスから脱落してしまった症例で、粘膜下層以深の浸潤癌が発見されることが時に経験されるが、そのような症例は極力少なくしなければならない。そのため、内視鏡医・消化器内科医・食道外科医・頭頸科医などが、緊密な連携を取り合うことが重要である。

おわりに

近年の内視鏡機器および診断・治療技術の向上により、EMR/ESD および CRT が施行される症例が増加し、その長期成績も良好なものになっている。食道が温存されている低侵襲な治療であるがゆえに、初回治療後のサーベイランスがきわめて重要になってくる。一般的には、検査間隔は 3~6 カ月だが、明確なコンセンサスはない。現在、厚生労働省がん研究助成金「気道食道領域がんのリスクとアルコール代謝酵素との関連性とその臨床評価に関する研究」班において、「食道癌 EMR 症例におけるヨード不染帯をバイオマーカーにした多発癌発生リスクと多発癌発生までの期間の検討に関する多施設共同前向きコホート研究 (略称: 食道 EMR 後 follow up study)」が進行中であり、今後新たなエビデンスを築くものとして期待されている³⁷⁾。

文 献

- 1) 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* 123 ; 432-439, 1998
- 2) Ahmad, N. A., Kochman, M. L., Long, W. B., et al. : Efficacy, safety, and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection : a study of 101 cases. *Gastrointest. Endosc.* 55 ; 390-396, 2002
- 3) Shimizu, Y., Tsukagoshi, H., Fujita, M., et al. : Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointest. Endosc.* 56 ; 387-390, 2002
- 4) Ishihara, R., Tanaka, H., Iishi, H., et al. : Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. *Cancer* 112 ;

- 2166-2172, 2008
- 5) Fujishiro, M., Yahagi, N., Kakushima, N., et al. : Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4 ; 688-694, 2006
 - 6) Ono, S., Fujishiro, M., Niimi, K., et al. : Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest. Endosc.* 70 ; 860-866, 2009
 - 7) Oyama, T., Tomori, A., Hotta, K., et al. : Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3 ; S67-S70, 2005
 - 8) Hironaka, S., Ohtsu, A., Boku, N., et al. : Non-randomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any)M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57 ; 425-433, 2003
 - 9) Kato, H., Sato, A., Fukuda, H., et al. : A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 39 ; 638-643, 2009
 - 10) Ishida, K., Ando, N., Yamamoto, S., et al. : Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus : a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34 ; 615-619, 2004
 - 11) Slaughter, D. P., Southwick, H. W., Smejkal, W. : Field cancerization in oral stratified squamous epithelium ; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6 ; 963-968, 1953
 - 12) Takezaki, T., Shinoda, M., Hatooka, S., et al. : Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). *Cancer Causes Control* 11 ; 597-608, 2000
 - 13) Zeka, A., Gore, R., Kriebel, D. : Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks : a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 14 ; 897-906, 2003
 - 14) Muto, M., Hironaka, S., Nakane, M., et al. : Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest. Endosc.* 56 ; 517-521, 2002
 - 15) Muto, M., Takahashi, M., Ohtsu, A., et al. : Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region. *Carcinogenesis* 26 ; 1008-1012, 2005
 - 16) Matsubara, T., Yamada, K., Nakagawa, A. : Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J. Clin. Oncol.* 21 ; 4336-4341, 2003
 - 17) 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.* 29 ; 1877-1883, 2005
 - 18) Yokoyama, A., Omori, T. : Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 33 ; 111-121, 2003
 - 19) 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.* 12 ; 1227-1233, 2003
 - 20) Muto, M., Nakane, M., Katada, C., et al. : Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 101 ; 1375-1381, 2004
 - 21) Nonaka, S., Saito, Y. : Endoscopic diagnosis of pharyngeal carcinoma by NBI. *Endoscopy* 40 ; 347-351, 2008
 - 22) 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.* 2009 Oct 27 [Epub ahead of print]
 - 23) Watanabe, A., Taniguchi, M., Tsujie, H., et al. : The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138 ; 446-451, 2008
 - 24) 日本頭頸部癌学会編 : 頭頸部癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 2005
 - 25) Suzuki, H., Saito, Y., Ikehara, H., et al. : Evaluation of visualization of squamous cell carcinoma of esophagus and pharynx using an autofluores-

- cence imaging videoendoscope system. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009 Sep 25 [Epub ahead of print]
- 26) 島田英雄, 幕内博康, 町村貴郎, 他: 5 mm以下のコード不染帯の検討—微小不染帯の臨床的意義は何か. *胃と腸* 29; 921-930, 1994
- 27) Shimizu, Y., Omori, T., Yokoyama, A., et al.: Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 23; 546-550, 2008
- 28) Yoshida, T., Inoue, H., Usui, S., et al.: Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest. Endosc.* 59; 288-295, 2004
- 29) Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *JCO*, 2010 (in press)
- 30) 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.* 104; 2942-2948, 2009
- 31) 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* 41; 151-163, 2006
- 32) Uedo, N., Iishi, H., Tatsuta, M., et al.: A novel videoendoscopy system by using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophagogastric cancers. *Gastrointest. Endosc.* 62; 521-528, 2005
- 33) Matsuda, T., Saito, Y., Fu, K. I., et al.: Does autofluorescence imaging videoendoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate?—a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 103; 1926-1932, 2008
- 34) 門馬久美子, 吉田 操, 山田義也, 他: 多発食道癌と粘膜切除. *胃と腸* 36; 1039-1047, 2001
- 35) 島田英雄, 幕内博康, 千野 修, 他: 異時性多発食道癌に対する内視鏡治療—多発小コード不染帯を有するEMR後症例に対するAPCの意義. *胃と腸* 42; 1381-1388, 2007
- 36) Shimizu, Y., Tukagoshi, H., Fujita, M., et al.: Metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus arising after endoscopic mucosal resection. *Gastrointest. Endosc.* 54; 190-194, 2001
- 37) 堅田親利, 武藤 学: 背景因子からみた異時性多発食道癌の長期経過—多発小コード不染帯との関連を中心に. *胃と腸* 42; 1355-1363, 2007
- 38) Nakajima, T., Oda, I., Gotoda, T., et al.: Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 9; 93-98, 2006

Summary

The Surveillance Endoscopy for High Risk Patients with Esophageal Cancer

Satoru Nonaka*, Yutaka Saito*
Shigetaka Yoshinaga* and Ichiro Oda*

The long-term prognosis of esophageal cancer patients has been considerably improved by recent advancements in endoscopic devices and diagnostic/therapeutic techniques. Endoscopic mucosal resection (EMR), endoscopic submucosal dissection (ESD) and chemoradiotherapy (CRT) are low invasive treatments that preserve a patient's esophagus. Adequate follow-up surveillance endoscopy after initial intervention is especially critical because esophageal, head and neck cancers can frequently occur as multiple lesions both synchronous and metachronous. It has become necessary, therefore, to be able to thoroughly observe the pharynx in high risk esophageal cancer patients and the use of narrow-band imaging (NBI) is an essential procedure at the present time. Although Lugol chromoendoscopy remains the "gold standard" method for detection of early esophageal cancer, NBI is now considered comparable to Lugol staining. The multiple metachronous esophageal cancers must be controlled to ensure long-term survival.

Key words: esophageal cancer, head and neck cancer, high risk group, metachronous esophageal cancer

*Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

大腸ESDのセーフティマネジメント —周術期管理，外科との連携—

坂本 琢* 斎藤 豊 青木 貴哉 中島 健
松田 尚久 三宅 基隆**

要旨 大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は、技術的難易性、穿孔の危険性や適応病変が比較的少ないことなどから、現時点では標準化した治療とはいえない。しかしながら、その臨床的意義や有用性は世界的にも認識されつつあり、今後普及されることが期待される治療手技である。治療の標準化には更なる安全性向上のための治療器具、および周辺機器の開発・改良のみならず、標準的な周術期管理について、共通認識を得ておく必要がある。当院では、2007年より入院期間を5日とした大腸ESDのクリニカルパス(CP)を導入した。CP導入後のCP完遂率は83%であり、逸脱の原因としては、患者希望が最も多く、次いで術中穿孔、後出血または腹痛が主な要因であった。それぞれの因子において、術中穿孔は結腸に、後出血は直腸に多くみられた。今後更なるバリエーションデータや臨床経過の詳細な検討をし、標準的診療計画を立案していく必要がある。

key words: 大腸, ESD, クリニカルパス, 偶発症

はじめに

大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は、導入初期に比較すると種々の治療、周辺機器の開発により、安全性は高まりつつあるものの発展途上段階であり、現時点ではその手技は限られた施設で行われるべきであるとする意見も多い。大腸ESDがさらに多くの施設で行われるうえで、先進施設から報告される治療成績、実際の治療手技、ならびに標準的周術期管理の提示は、今後大腸ESDの導入を検討している医師および施設には参考となる情報であろう。

当院では、1997年より大腸ESDを導入、2007年以降はESD前日入院による入院期間5日のクリニカルパス(CP)を導入しており、2010年1月で550件を

超える治療件数を経験するに至っている^{1,2)}。

本稿では、当院におけるCP内容を紹介し、CP導入後の偶発症の頻度やその特徴を報告する。また、大腸ESDの適応については、臨床病理学的特徴に基づいた考え方により、概ね一定の見解は得られつつあるものの、すべての病変にそれを適用できるわけではなく、術者の技量に応じた判断も必要であり、それについての考え方も加えて述べたい。

I. 大腸ESDクリニカルパス(表1)

1. 治療前処置

当院では治療前日入院し、低残渣食(流動食)を摂取していただいている。治療当日の前処置は、少なくとも経口腸管洗浄液(PEG)3,000 ml以上を内服し、病棟看護師が確認し前処置不良な場合はさらに追加内服しており、概ね3,000~4,000 mlを内服している。これらの処置により十分に腸管内洗浄を行うこ

* 国立がんセンター中央病院内視鏡部 **同 放射線診断部
〔〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1〕

表 1 当院における大腸ESDクリニカルパス

	Day-1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3
Preparation	Admission Sennoside 20 mg at bedtime	ESD Domperidone 10 mg Mosapride citrate hydrate 15 mg PEG 3,000~4,000 ml+dimethi- cone 40 ml			Discharge
Diet	Liquid diet	NPO	NPO except water	Soft diet	Soft diet
DIV		Fluid 2,000 ml prophylactic antibiotic	Fluid 2,000 ml		
Activity	Ambulatory	Bed rest with bathroom (toilet) privileges (after ESD)	May ambulate in a ward	Ambulatory	
Bathing		Prohibited		Shower	
Guidance & Explanation	• Orientation of hospitalization • Confirmation of informed consent			Orientation of discharge	

(文献5より引用, 改変)

とは、ESDに伴う治療時穿孔または遅発性穿孔を生じた際の便汁による汎発性腹膜炎の予防に必要な処置と考えられ、必要最低条件である。

2. 予防的抗生剤投与

消化器外科領域においては、創感染を適切な予防的抗生剤投与により予防できるというエビデンスが存在し、手術開始直前に術中細菌汚染を感染症発症レベル以下に抑制すべく、広域スペクトラムの抗生剤が使用されていることが多い。

一方、内視鏡検査・処置における予防的抗生剤投与のあり方については、本邦独自のガイドラインは存在しないが、2001年にBritish Society of Gastroenterologyより“Antibiotic Prophylaxis in Gastrointestinal Endoscopy”として提示されている³⁾。それによれば、感染性心内膜炎や菌血症のhigh riskと考えられる場合や、治療手技の種類に応じて抗生剤投与が推奨されている。

大腸内視鏡治療と関連した抗生剤投与の意義を検討した報告としては、Ishikawaらにより抗生剤使用群と非使用群で内視鏡治療後の臨床検査ならびに症候を比較した試験がなされ、前述と同様の結論が報告されている⁴⁾。同報告は、いわゆる通常のsnare polypectomyやhot biopsyなどの治療を対象としたものであるが、ESDでは通常内視鏡治療の対象より

も、さらに大きな病変群を対象としている。

当院では、“大腸”の恒常的腸管内環境、穿孔を生じる可能性が比較的高いこと、それが生じた際の重篤な続発症について考慮し、現時点では予防的にcefmetazole 1.0 gを治療直前に投与している。

3. 食事再開および安静度

治療中ないし治療後経過に問題がなければ、飲水は治療翌日、食事は翌々日より再開している。治療時に固有筋層への焼灼が疑われる場合や、治療翌日の血液検査所見、臨床症状によっては、食事再開の時期が延期されることがあるものの、これについては明確な基準はなく、主治医の判断により決定している。

安静度については、治療当日はベッド上安静(トイレ歩行は可)としていること以外には大きな制限は設けていない。そして、臨床経過に問題がなければ、第3病日の退院としている。

II. 診療成績

入院期間5日のCP導入後、189症例をretrospectiveに完遂率(変動を含む)、および逸脱の詳細を検討した⁵⁾。CP完遂は83% (156/189)であり、17% (33/189)が逸脱していた。対象症例をCP完遂および逸脱の2群に分け、臨床背景、後出血(内視鏡観