
総 説

早期大腸癌の内視鏡診断と治療

吉田 直久*, 八木 信明, 内藤 裕二, 伊藤 義人

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

The Endoscopic Diagnosis and Therapy for Early Colorectal Cancers

Naohisa Yoshida, Nobuaki Yagi, Yuji Naito and Yoshito Ito

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science***抄 録**

近年本邦では人口の高齢化の影響などにより大腸癌罹患者は年々増加してきている。大腸癌は便潜血による検診および精密検査としての大腸内視鏡検査により早期発見が可能であり、さらに早期に治療ができれば完治が期待できる。内視鏡診断においては拡大内視鏡による pit pattern 観察や Narrow Band Imaging: NBI などの画像強調内視鏡による血管や表面構造の観察により精密な診断が可能となっている。また最近ではレーザー内視鏡が登場し更なる診断精度の向上にも期待が持たれる。一方で内視鏡治療においてはヒアルロン酸ナトリウムの使用によりその技術が飛躍的に向上している。内視鏡的粘膜切除術: EMR では主に長径 20 mm までの病変が切除でき、さらにより大きな早期大腸癌を切除しえる内視鏡的粘膜下層剥離術: ESD が 2012 年に保険収載され今後の普及に期待がもたれている。本学では 2013 年 4 月現在 500 例以上の ESD を行ってきており世界的にもトップレベルの症例数である。本稿では当科での豊富な経験をふまえて最新の早期大腸癌の内視鏡診断および内視鏡治療について詳述する。

キーワード: 早期大腸癌, NBI, BLI, EMR, ESD.

Abstract

Colorectal cancer is a common gastrointestinal malignancy in Japan. It is important to find colorectal cancers in the early stage and early colorectal cancers are curative. Chromoendoscopy, using Kudo and Tsuruta's pit pattern classification, is an efficient tool for the differential diagnosis of colorectal polyps. Recently, image-enhanced endoscopy including narrow band imaging has been used for diagnosing gastrointestinal tumors. Moreover a new endoscope system with a laser light source has been developed. Endoscopic mucosal resection is now performed worldwide for early colorectal cancers 20 mm in diameter. Hyaluronic acid solutions as an injection solution have been used to achieve sustained mucosal elevation, definitive en-bloc resection, and complete resection while preventing perforation during endoscopic therapy. In Japan and some other Western and Asian countries, endoscopic submucosal dissection is reported to be an efficient treatment with a high rate of en bloc resection for large early

平成25年 4 月15日受付

*連絡先 吉田直久 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
naohisa@koto.kpu-m.ac.jp

colorectal cancers and it is considered less invasive than laparoscopic colectomy. In this paper, we demonstrated the effectiveness of endoscopic diagnosis and therapy for early colorectal cancers.

Key Words: Early colorectal cancers, NBI, BLI, EMR, ESD.

はじめに

近年本邦では人口の高齢化の影響などにより大腸癌は年々増加してきている。2009年の全国の癌の死亡者数の統計では大腸癌は男性では3位、女性では1位となっている。一方で大腸癌は大腸内視鏡検査によりその多くが早期発見可能であり、さらに早期癌であれば治療により大部分は完治が期待できる。大腸腫瘍の内視鏡診断においては通常内視鏡に加えて工藤・鶴田らのpit pattern分類を用いた色素内視鏡や特殊な画像強調内視鏡であるnarrow band imaging (NBI) および flexible spectral color enhancement (FICE) を用いた診断が病理組織とよく相関しており一般臨床で使用されている^{1,3)}。一方治療においては内視鏡的粘膜切除術 (EMR) や新たな治療法である内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) により、早期大腸癌の多くが内視鏡的に切除しえるようになってきている⁴⁾。本稿では早期大腸癌の内視鏡診断および内視鏡治療について詳述する。

便潜血検査

本論に入る前に早期大腸癌を発見するためにはまずがん検診が普及されなければならない。大腸癌においては便潜血検査が検診として広く世界中で行われている。本邦では40歳以上で毎年受けることが望ましいとされており、2日間に分けて便を採取し2日間の便のどちらか1つでも陽性であれば精密検査である大腸内視鏡検査が必要となる。国立がん研究センターがん対策情報センターにおいて、便潜血検査は約6%の方が陽性となりさらに陽性者の約3%に癌が見つかることとされている。本検査で進行癌の90%、早期癌の50%が発見される。しかしながら京都府は大腸癌検診受診率はわずか12.7%であり全国1位の山形県の34.7%にははるかに及

ばず今後の検診の普及が急務である。

内視鏡診断

大腸腫瘍の内視鏡診断においては工藤・鶴田らのpit pattern分類が病理組織とよく相関しており一般臨床で広く用いられている¹⁾ (図1)。I型は正常粘膜、II型は過形成性ポリープの指標であり、III_L、III_S、IV型pitは腺腫を示唆し、V型は癌を疑う所見とされる。特にV型の中でV_I型は粘膜内癌から粘膜下層軽度浸潤癌の指標であり、V_N型は粘膜下層深部浸潤癌の指標であり、それぞれ内視鏡治療および外科切除が選択される。一方で精密なpit pattern診断に必須であるcrystal violet染色は、時間がかかるなどのやや煩雑な一面も持ち合わせている。近年登場してきたNBIやFICEなどの新しい画像強調内視鏡は、色素を必要とせず、ボタン一つで腫瘍の血管や表面構造の観察を行える装置であり病理組織ともよく相関し、その有用性が数多く報告されている²⁾³⁾⁵⁾。その原理については、NBIは特殊なフィルターを用いて中心波長が415 nmと540 nmのスペクトル幅を狭帯域化した観察光を用いて血管や表面構造をより鮮明に描出する画像を作成する画像強調観察機能である²⁾。一方でFICEは通常照明下で得られた内視鏡画像に内視鏡システム内で分光画像処理を加え任意の分光画像の3つに各RGB信号に割り当ててFICE画像を作成している³⁾。NBI・FICEとも既述のpit pattern観察より簡易に診断でき、pit pattern観察が困難な粘液が多い状態や染色不良な状態でも有用な診断法となりえる。しかしながらNBIやFICEによる大腸腫瘍の血管や表面構造の診断はpit pattern観察に比べてやや複雑であり確実な診断を行うには十分な経験が必要である。

2012年9月に新しい画像強調内視鏡として世界初のレーザー光源を使用した内視鏡が富士フ

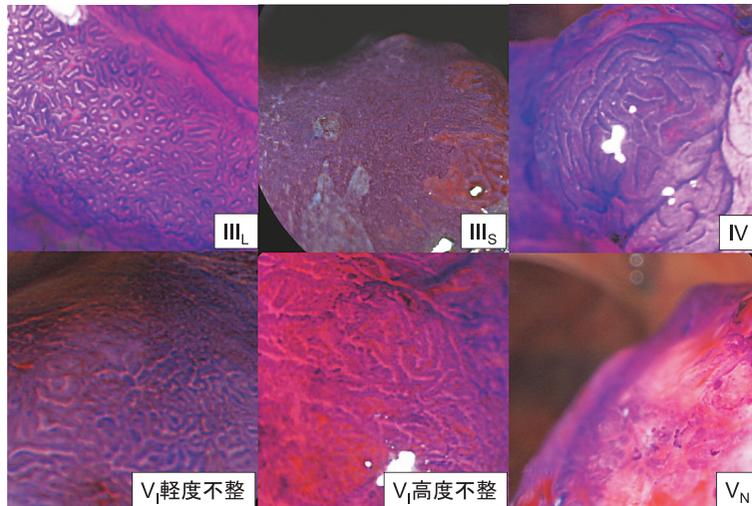


図1 大腸腫瘍に対する pit pattern 観察

イルムより販売された。本システムについては本学消化器内科と富士フィルム社が市販前より共同研究を行い鮮明な内視鏡画像を得るための解析を行ってきており2013年4月現在もさらに画質が向上するよう引き続き解析を行っている。本システムは410 nm および 450 nm の波長を有する2つのレーザーを有しており、白色光観察および狭帯域光観察である Blue Laser Imaging (BLI) が可能である。BLIは410 nm レーザーによる狭帯域光に、450 nm レーザーにより励起される蛍光体から発色させる光を加えることで明るい狭帯域光観察を可能としている。我々は福岡大学筑紫病院消化器内科と共同研究を行ないBLIを用いて大腸腫瘍を観察することでNBIと同等の正確な内視鏡診断ができることを報告している⁶⁾。またBLIは450 nm レーザーの出力を上げることでさらに明るい狭帯域光観察であるBLI-brightモードが可能であり、暗い視野において特に効果を発揮し、さらには腫瘍の発見率の向上にも期待がもたれる。

広 島 分 類

大腸腫瘍のNBI観察に用いられている広島分類についてBLI画像を提示して解説する⁵⁾⁷⁾⁸⁾。広島分類においては腫瘍の血管模様 (vascular

pattern) および表面構造 (surface pattern) を観察し Type A, B, C の3分類がある(図2)。Type Aはvascular patternが視認できず、surface patternが円形もしくは類円形のものとし、主に過形成性ポリープの指標となっている。Type Bはvascular patternは亀の甲のような均一なnetworkを形成するものや間質がびまん性に染まるもので不整を認めず、surface patternはIIILやIV型pit様の構造を呈し不整を認めないものとし主に腺腫の指標となっている。またType Cは癌の指標であり、C1, C2, C3の3亜分類に分けられる。Type C1およびC2はvascular patternに蛇行や大小不動の強い血管を認め不整を認め、surface patternはV型pit様の不整な構造を認めるものとし粘膜内癌から粘膜下層深部浸潤癌まで種々の診断の可能性があり、適宜pit pattern観察などによる精査が望まれる。C1とC2の違いは、C2ではvascular patternの分布の不均一性およびsurface patternの辺縁不明瞭の所見が加わる。さらにType C3はvascular patternおよびsurface patternともに不整が強く不明瞭となっているものとし主に粘膜下層深部浸潤癌の所見となっている。このような分類を内視鏡を行っている際に行うことでその病変の治療の要否、および治療法の選択をすることができる。

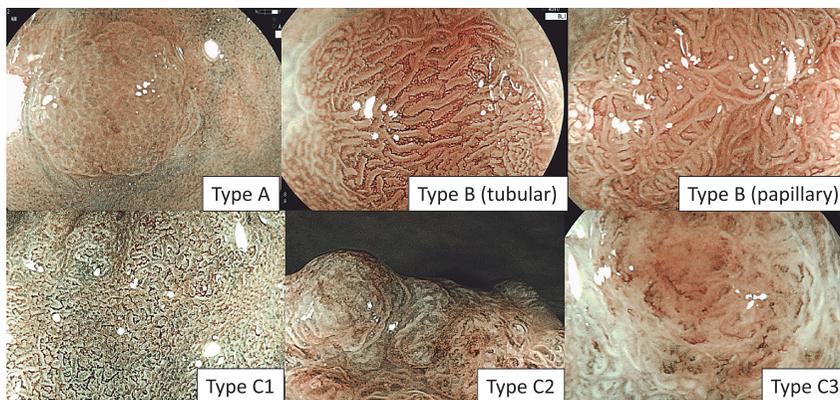


図2 Bli画像による広島分類⁸⁾

内視鏡治療

早期大腸癌に対する内視鏡治療はEMRが確立した手技として20年来行われてきている。本法は長径20mm未満の腫瘍に対して確実な切除ができるきわめて有効な治療法である(図3)。その手技について解説すると、まず大腸内視鏡下に局注針を用いて腫瘍下に青色の局注液を注入する。良好な膨隆が得られた後にスネア(金属の輪)を用いて腫瘍を把持し電氣的に切除する。切除後の潰瘍は必要に応じて内視鏡下にクリップを用いて縫い合わせることができる。本法は局注液としてヒアルロン酸ナトリウムが

2007年7月に保険収載されたことによりその確実性がさらに増している。ヒアルロン酸ナトリウムは生理食塩水に比べ粘稠であるため、有意に高く長時間の隆起を形成することができ、その使用によりこれまで以上に安全で確実な内視鏡治療が可能となっている。我々はヒアルロン酸ナトリウムのEMRにおける使用について生理食塩水とのランダム化比較試験および大規模な多施設共同研究を行い、その有効性について報告をしている⁹⁾。しかしながらEMRではスネアの大きさに制限があることや、局注液による膨隆が状況により一定でないこと、などの問題から長径20mm以上の腫瘍では30%程度の一

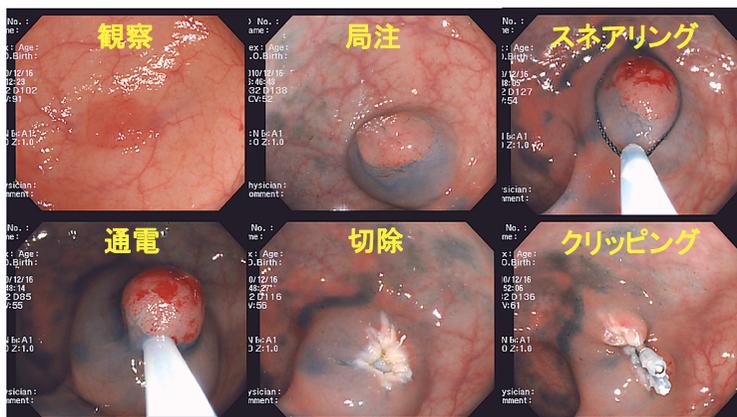


図3 大腸内視鏡的粘膜切除術

括切除率となり課題を有している¹⁰⁾。

2012年4月により大きな腫瘍を切除できるESDが保険収載となった。本法は長径20mm以上の腫瘍に対して一括切除が可能な手技である(図4)。方法の概要は、まず大腸内視鏡下に局注針を用いて腫瘍周囲に局注液を注入する。良好な膨隆が得られた後に専用のナイフを用いて腫瘍の周囲を電氣的に切開する(図4c)。その後腫瘍下に潜り込み腫瘍の下面を剥離・切除していき、最終的に大きな腫瘍を一括で切り取る

方法である。従来大きな早期大腸癌に対して行われてきた外科治療に比べ低侵襲であり現在全国で普及が進んでいる。しかし大腸ESDは大腸壁が薄いこと、彎曲・ひだが存在する臓器であること、などから胃や食道ESDより手技的に困難な面がある。特に重大な偶発症の一つである穿孔の頻度が1.4~10.4%と高いことは留意しなければならない点である¹⁰⁾¹¹⁾。当院では2006年よりESDを導入しており2013年3月現在で530例の大腸ESDを施行している。その詳

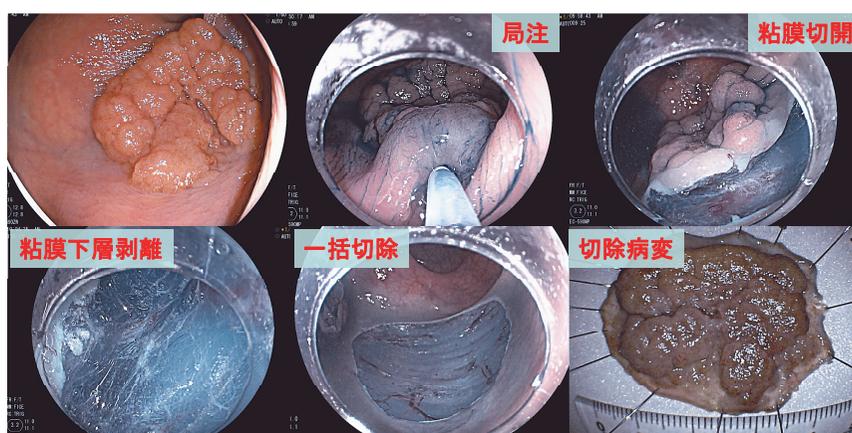


図4 大腸内視鏡的粘膜下層剥離術

表1 当院の大腸内視鏡的粘膜下層剥離術の成績

症例数	530例
年齢(範囲)	67.6±10.0 (25-92歳)
腫瘍径(range)(mm)	31.2 (10-130)
部位	結腸: 364 (68.7%) 直腸: 166 (31.3%)
肉眼型	隆起型: 102(19.2%) 表面型: 428 (80.8%)
一括切除率	91.1%, 483/530
施行時間(min)(N=517)	98.5%(最近の200例) 93.4 (10-420)
病理診断(N=517)	腺腫: 236 (45.6%) 粘膜内癌: 218(42.2%) SM癌: 63(12.2%)
後出血	2.3%, 12/530
穿孔	4.1%, 22/530

細は、平均年齢67.6歳（25～92歳）、平均腫瘍径31.2 mm（10～130 mm）、平均施行時間93.4分（10～420分）、一括切除率91.1%、穿孔率4.1%（22/530）、後出血率2.3%（12/530）であり、世界的にもトップレベルの症例数および成績を納めている（表1）。特に最近の200例においては98.5%の一括切除率であり安定した技術を誇っている。穿孔率については、初期の100例は11.0%に比し、最近の130例では1.6%と低く安全な治療が行えている。これは、豊富な経験、種々のデバイスの改良やその使用工夫の影響が大きいと思われる。

我々は若手医師への内視鏡治療トレーニングについても積極的に取り組んでいる。ジョンソン・エンド・ジョンソン社と協力しEMRやESDを練習するためのアニマル切除臓器モデルを作成し関連病院などを交えてのハンズオンセミナーを行ったり、学会において実技の実演などを行っている¹²⁾。さらに若手医師がより安全に臨床で治療が行えるよう独自のトレーニング法としてstepwiseトレーニングシステムを学内で実践しこれまでに数名の大腸内視鏡専門医を関連病院に輩出することに成功している。

ま と め

早期大腸癌の内視鏡診断および治療について我々の実臨床での取り組みを中心に詳述した。患者が望む医療が何であるかを絶えず考えながらベストな内視鏡検査や治療が提供できるように今後も取り組みを続けていきたい。

謝 辞

本稿を作成するにあたり恩師である井田和徳先生（朝日大学歯学部附属村上記念病院）、加藤隆弘先生（朝日大学歯学部附属村上記念病院）、金政和之先生（市立奈良病院消化器センター）、斉藤彰一先生（東京慈恵会医科大学内視鏡科）、若林直樹先生（大津市民病院消化器科）、谷脇雅史先生（京都府立医科大学血液・腫瘍内科）、滝智彦先生（京都府立医科大学大学院医学研究科分子診断・治療医学）、柳澤昭夫先生（京都府立医科大学病院病理部）、吉川敏一先生（京都府立医科大学学長）、岡上武先生（京都府立医科大学名誉教授）、加嶋敬先生（京都府立医科大学名誉教授）に厚く御礼申し上げます。また、種々の研究・解析を行うにあたり多大なご協力をいただきました田中信治先生（広島大学病院内視鏡診療科）、大辻英吾先生（京都府立医科大学消化器外科）、中西正芳先生（京都府立医科大学消化器外科）および京都府立医科大学消化器内科の医局員の先生方に心から感謝いたします。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-5.
- 2) Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 278-83.
- 3) Yoshida N, Naito Y, Kugai M, Inoue K, Uchiyama K, Takagi T, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Kokura S, Yagi N, Morimoto Y, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors. *J Gastroenterol* 2011; 46: 65-72.
- 4) Yoshida N, Naito Y, Yagi N, Yanagisawa A. Importance of Histological Evaluation in Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Early Colorectal Cancer. *World Journal of Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 44-59.
- 5) Yoshida N, Yagi N, Yanagisawa A, Naito Y. Imaged-enhanced endoscopy for diagnosis of colorectal tumors in view of endoscopic treatment. *World Journal of Gastrointest Endosc* 2012; 4: 545-555.
- 6) Yoshida N, Hisabe T, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Hirai F, Yao K, Matsui T, Iwashita, Kato M, Yanagisawa A, Naito Y. The Ability of A Novel Blue Laser Imaging System for the Diagnosis of Invasion Depth of

- Colorectal Neoplasms. *J Gastroenterol* 2013 online published.
- 7) Kanao H, Tanaka S, Oka S, Hirata M, Yoshida S, Chayama K. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 631-6.
 - 8) 吉田直久, 八木信明, 稲田裕ほか. 大腸病変診断のアルゴリズムにおけるNBI/BLIの意義と位置づけ6) 私はこう考える Blue Laser Imaging の大腸ポリープ診断における有用性. *Intestine* 2013; 3: 277-280.
 - 9) Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20 mm: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1377-83.
 - 10) Yoshida N, Yagi N, Naito Y, et al. Safe procedure in endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors focused on preventing complications. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1688-1695.
 - 11) Yoshida N, Wakabayashi N, Kanemasa K, Sumida Y, Hasegawa D, Inoue K, Morimoto Y, Kashiwa A, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: technical difficulties and rate of perforation. *Endoscopy* 2009; 41: 758-761.
 - 12) Yoshida N, Yagi N, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Kokura S, Inoue K, Wakabayashi N, Abe Y, Yanagisawa A, Naito Y. Possibility of Ex vivo Animal Training Model for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 49-56.

著者プロフィール



吉田 直久 Naohisa Yoshida

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科がんプロフェッショナル養成センターおよび消化器内科学・特任講師

略歴：1999年3月 京都府立医科大学卒業
 1999年4月 京都府立医科大学第三内科入局
 2000年4月 朝日大学歯学部附属村上記念病院勤務
 2002年4月 京都府立医科大学大学院入学
 2006年3月 京都府立医科大学大学院卒業 医学博士 京都府立医科大学甲号
 2006年4月 市立奈良病院勤務
 2008年8月 京都府立医科大学大学院消化器内科学およびがんプロフェッショナル養成プラン特任講師
 京都府立医科大学付属病院外来化学療法部専任医師
 2011年5月 京都府立医科大学付属病院疼痛緩和医療部医員兼任
 2012年4月 京都府立医科大学大学院がんプロフェッショナル推進基盤プラン特任講師
 現在に至る

専門分野：早期大腸癌に対する大腸内視鏡検査・治療、消化管癌の抗がん剤治療

学会・研究会・資格：日本臨床腫瘍学会認定 がん薬物療法専門医および指導医

日本消化器内視鏡学会 専門医・学術評議員

アメリカ消化器内視鏡学会（ASGE）会員

京都大腸内視鏡研究会代表世話人など

- 最近の業績：1. Yoshida N, Yagi N, Inada Y, et al. The Ability of A Novel Blue Laser Imaging System for the Diagnosis of Colorectal Polyps. Digestive Endoscopy In press.
2. Yoshida N, Yagi N, Inada Y, et al. Therapeutic and Diagnostic Approaches in Colonoscopy. Amornytin S, ed. Endoscopy of GI Tract. In tech open access company, 2013. Available from URL: <http://www.intechopen.com/books/endoscopy-of-gi-tract/therapeutic-and-diagnostic-approaches-in-colonoscopy>.
3. Yoshida N, Naito Y, Inada Y, et al. Multicenter study of endoscopic mucosal resection using 0.13% hyaluronic acid solution of colorectal polyps less than 20 mm in size. Int J Colorectal Dis 2013; 28: 49-56.
4. Yoshida N, Naito Y, Inada Y, et al. The Detection of Surface Patterns by Flexible Spectral Imaging Color Enhancement without Magnification for Diagnosis of Colorectal Polyps. Int J Colorectal Dis 2012; 27: 605-611.