

## 早期胃癌に対する NBI 拡大内視鏡

小林 正 明

新潟大学医歯学総合病院光学医療診療部

### Narrow - band Imaging with Magnifying Endoscopy for Early Gastric Cancer

Masaaki KOBAYASHI

*Department of Endoscopy, Niigata University  
Medical and Dental Hospital*

#### Abstract

We have described the surface glandular structure and microvessels in differentiated early gastric cancer observed by narrow - band imaging with magnifying endoscopy (NBI - ME), such as papillary or granular structure in an intralobular loop pattern or pit structure in fine network pattern. However, it was uncertain why the NBI - ME findings of differentiated - type carcinomas are divided into two main patterns. We investigated the significance of the mucin phenotype in the morphogenetic difference, and suggested mucin phenotype of differentiated early gastric cancer might involve morphogenic differences between papillary and pit structures visualized by NBI - ME. Moreover, we analyzed 541 early gastric cancers from patients who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) after detailed observation by NBI - ME. By conventional endoscopy, it was difficult to make a correct determination of IIb spreading of differentiated - type adenocarcinomas with gastric mucin phenotype. The findings of NBI - ME were loop - form microvessels in each small granular structure. The margin of these lesions could be visualized by the microvascular and fine glandular architecture different from those of the surround non - neoplastic mucosa.

**Key words:** narrow - band imaging with magnifying endoscopy, endoscopic submucosal dissection, mucin phenotype, *Helicobacter pylori*, NBI 拡大内視鏡, 内視鏡の粘膜下層剥離術, 粘液形質, ピロリ菌

Reprint requests to: Masaaki KOBAYASHI  
Department of Endoscopy Niigata University  
Medical and Dental Hospital  
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951 - 8520 新潟市中央区旭町通 1 - 754  
新潟大学医歯学総合病院光学医療診療部 小林 正 明

## はじめに

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD, endoscopic submucosal dissection) の進歩により, 早期胃癌の大きさや局在に関わらず, 正確な切除が可能となった。当科でも, 2003年2月より ESD を導入したが, 消化器内科医のみならず, 消化器外科医や患者からも支持され, 紹介例の増加により治療件数が急増している。治療成績のさらなる向上のためには, 境界診断の精度向上が次の課題であるが, 従来の方法だけでは困難な場合もある。新たな画像診断法として, 近年, NBI (narrow band imaging) 併用拡大内視鏡が登場し, 境界診断能の向上に有用であるとする報告が多く, 生検に依らない組織型診断 (optical biopsy) も検討されている。さらに, NBI 併用拡大内視鏡は, 胃癌の微小血管構築像や表面微細構造の観察を生体内で可能としたことで, 胃癌の発生や発育進展に関する研究に新たな展開をもたらすと期待されている。

NBI は, オリンパス社と国立がんセンター東病院の共同研究によって開発された。NBI の原理について, ここでは詳しく触れないが, 粘膜表面の微細血管構築像のコントラスト向上のため, 拡散しにくい短波長域内でヘモグロビンの吸光特性を示す, 415nm と 540nm 付近の2つの狭帯域光を用いて画像を構成する新しい画像強調技術である。

本稿では, NBI 拡大内視鏡による, ①進展範囲診断の有用性, ②組織型診断の必要性, ③粘液形質診断の可能性, ④ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染・除菌に伴う変化, について概説する。

### 進展範囲診断の有用性

当科で NBI 併用拡大観察後に ESD を施行した分化型優位早期胃癌 440 症例 541 病変を対象とし, 進展範囲診断正診率を検討した<sup>1)</sup>。全体で 534 病変 (98.7%) の進展範囲を正診したが, 2 病変 (0.4%) は, NBI 拡大観察を用いても II b 進展の境界診断が困難であったため, 生検を併用し範囲を決定した。残り 5 病変では境界診断を誤

診し, ESD 後の側方断端が陽性であった。この 5 病変中 4 病変は, II b 進展部 (1 例は II a) で誤診していた。よって, 複合型の肉眼形態を示す病変に伴った II b 進展の範囲診断は慎重に行う必要がある。一方, 純粋な 0-II b 病変の範囲診断は, NBI 拡大観察を併用することで, 大きさに関わらず十分可能であった。

高低差の乏しい II b 進展部の境界診断には, 病変と周囲非癌粘膜との NBI 拡大所見のパターン分類を行うことが有用と考える。周囲粘膜がうろこ状や顆粒状構造を示す八木分類 A-1, A-2 で<sup>2)</sup>, かつ病変部が腺管状構造を有する場合は, 境界明瞭である。しかし, 病変部が乳頭・顆粒状構造を示すと, 構造が類似するため境界診断は困難となる。しかし, 病変部の顆粒構造は大小不同があり, 内部のループ状血管も拡張傾向を示すため, 非癌周囲との差異は十分認識可能であった。境界診断を誤診した 5 病変は, いずれも, 内視鏡画像の見直しや, ESD 後の再検時に, II b 進展範囲が内視鏡的に診断可能であり, 誤診の原因は, (先入観などによる) 認識不足 3 例, 観察不十分 1 例であった<sup>1)</sup>。よって, NBI 併用拡大内視鏡を用いることで, 99.6% の病変が理論上, 診断可能と考えられる。

### 組織型診断の必要性

早期胃癌の全てが ESD の対象になるわけではなく, 「胃癌治療ガイドライン (日本胃癌学会)」により, 根治性を保つための一定の条件が提示されている<sup>3)</sup>。適応の原則として, 「リンパ節転移の可能性がほとんどなく, 腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあること」が挙げられており, 具体的な適応の条件として, 「2cm 以下の肉眼的粘膜内癌と診断される病変で, 組織型が分化型 (pap, tub 1, tub 2), 肉眼型は問わないが, 潰瘍を伴わないものに限る」と記述されている。これらは, 絶対的適応病変 (ガイドライン病変) と位置づけられ, 広く日常診療として内視鏡治療が推奨される。さらに, これらの適応条件を越える病変の中にも, リンパ節転移のほとんどないものがあり, ガイド

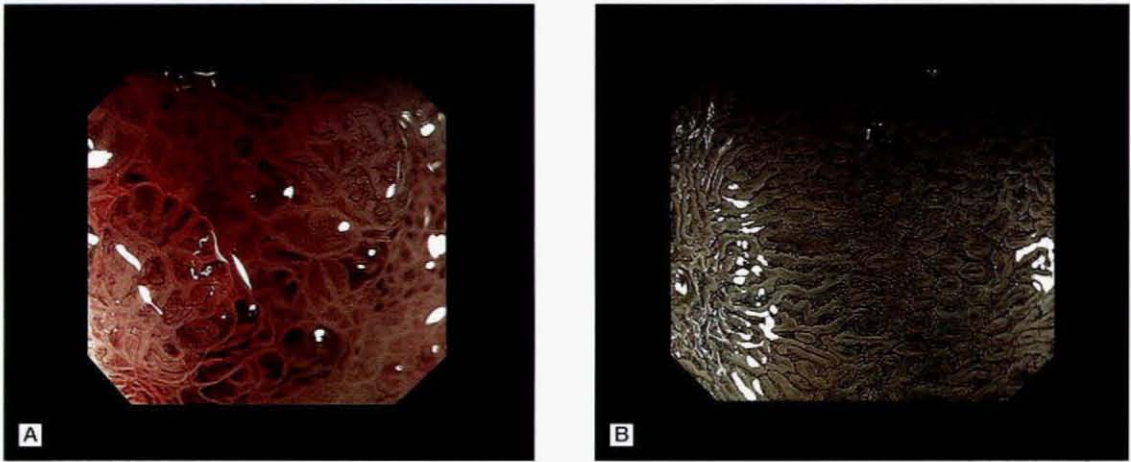


図1 高分化型粘膜内胃癌の NBI 拡大内視鏡像

- (A) 乳頭・顆粒状の表面微細構造とループ状微細血管を示す胃型形質の胃癌  
 (B) 腺管開口構造を取り囲む網目状微細血管を示す腸型形質の胃癌

ライン適応拡大病変として示されている。しかし、術前にこれらの条件を満たすと判断された病変であっても、術後の病理診断が異なる場合もある。2010年10月に改訂された「胃癌治療ガイドライン（第3版）」は、術後の病理診断結果によって、まず分化型優位と未分化型優位の2つに分けて、追加外科切除の必要条件を定めている<sup>3)</sup>。また、分化型優位であっても、未分化型成分が2cmを越える場合は、追加切除の適応としている。すなわち、ESD術前の内視鏡診断には、より正確な組織型診断が求められるようになり、NBI拡大内視鏡は、組織型診断に対しても有用性が期待されている。

当科では、まず最も基本となる高分化型粘膜内癌を対象に検討するべきと考え、NBI拡大内視鏡像と病理組織像との厳密な対比にて検討を行った。その結果、乳頭・顆粒状構造内部にループ状血管を示すタイプと、類円形・管状・溝状の腺管開口を網目状血管が囲むタイプの2つに大きく分類できることを確認し、これら2つを高分化型粘膜内癌の基本パターンとして提唱している<sup>4)</sup>。これまでも、多くの研究者によってNBI拡大観察所見が検討されてきたが、表面に凸（乳頭、絨毛、葉状構造）を示すタイプと、表面に凹（開口構造）

を示すタイプの2つの基本パターンの認識はほぼ共通している。研究者間で診断基準や用語の統一はまだ図られていないが、これら2つの基本パターンのいずれかが認められる場合は分化型と診断可能と考えられる。一方、未分化型癌の診断にも、NBI拡大観察が有用であり、表面微細構造の消失とcorkscrew状の屈曲・蛇行する微小血管像が同定できれば、診断可能である<sup>5)</sup>。

#### 粘液形質診断の可能性

ところで、同じ分化型腺癌であっても、なぜ2つの構造パターンが存在するのであろうか。我々は、この構造の違いは、粘液形質の違いに関連していると考えた。乳頭腺癌には胃型形質が多いことが以前より報告され、表面型胃癌でみられる開口構造は、大腸腫瘍のpit構造に類似している。よって、乳頭構造タイプは胃型、開口構造タイプは腸型に対応することは想像に難しくなく、我々の検討結果もこれを支持するものであった<sup>4)</sup>。

胃型形質を示す高分化型癌の多くは、乳頭・顆粒状の表面微細構造を示し、white zoneによって縁どられている。各々の乳頭・顆粒状の構造内には屈曲蛇行する微小血管が観察され、隣の構造へ

連続して走行することはない(図1A)。一方、腸型形質を示す高分化型癌の多くは、腺管開口を認め、開口部の形態は類円形～管状と多様性がある。これら腺管開口の周囲を網目状の血管が取り囲むものが典型的だが(図1B)、血管が不明瞭で観察できない例もある。逆に、腺管開口が非常に小さく認識できないため、取り囲む網目血管から開口の存在を推定する例もある。

胃型と腸型は、同じ分化型粘膜内癌であっても、腫瘍としての性格をやや異にしている。胃型腺癌は腸型腺癌に比べて、未分化型に変化しやすいため、粘膜下層に深く浸潤し脈管侵襲を伴って転移をきたしやすい可能性が推定されている。一方で、胃型腺癌の一部は、細胞・組織異型度が極めて低いため、病理組織学的に診断が困難である。また、腺窩上皮に類似して高度に分化した癌は、周囲の非腫瘍性の腺窩上皮に類似し、腫瘍表面の凹凸や色調変化に乏しく、内視鏡的にも診断が困難な場合がある。このため、胃型腺癌に対しては、より慎重な病理学のおよび臨床的な対応が要求される。早期胃癌における胃型の頻度は20～30%と報告され、決して稀ではないため、内視鏡医にとっては、常に粘液形質を踏まえた、内視鏡診断が求められる<sup>6)</sup>。

### H. pyloriの感染・除菌に伴う変化

最近、学会等で、H. pylori除菌後に発見された胃癌は、除菌に伴う腸型化の抑制により、胃型や胃型優位の胃腸型が多いという報告がみられる。我々も、各種疾患に対して除菌を行った後に発見された早期胃癌に対してNBI拡大観察を行い、非除菌例と比較検討した<sup>7)</sup>。その結果、除菌によって、周囲粘膜と同様に、癌自体も炎症が軽減するため、微小血管の不整、拡張は軽減し、表層部の癌細胞は成熟・分化が起こり、細胞異型度が低くなる。このため、周囲粘膜に類似したNBI拡大所見を示し診断困難な病変があり、さらに症例を追加して検討を行う予定である。

近年、早期胃癌内視鏡治療後にH. pylori除菌を行うと、その後の異時性多発癌の発見が約3分の

1に減少することが明らかにされた<sup>8)</sup>。しかし、除菌によって潜在的な微小癌の発育を抑制しているのか、あるいは新規病変の発生を抑制しているのかは不明であり、もし、除菌によって、2次癌の発見時期が単に遅れるのであれば、最終的な累積発生率は、非除菌グループに匹敵すると考えられる。2次癌の発見が遅れる理由としては、除菌によって、潜在する胃癌の粘液形質が、胃型や胃型優位胃腸型へ変化し、内視鏡的に発見しづらくなっている可能が想定される。立松らは、非腫瘍性の消化管上皮の分化は、ホメオボックス関連遺伝子によって制御され、胃底腺細胞の分化はSox2、小腸・大腸はCdx1/2が関与し、胃腸混合型腸上皮化生では、Sox2とCdx1/2がともに発現すると報告している<sup>9)</sup>。さらに、胃粘膜細胞の腸型化は、H. pylori感染によって誘導され、除菌によって可逆性を示すことを証明するとともに、ヒトの胃癌においても同様のメカニズムがあることを示唆している。

現在、消化性潰瘍、早期胃癌内視鏡治療後、MALTリンパ腫、特発性血小板減少症など、各種疾患に対するH. pylori除菌療法が保険収載され、除菌症例が増加、蓄積している。このため、今後、除菌症例の胃癌のサーベイランスは、さらに重要性が増すと予測される。除菌後胃癌における粘液形質やNBI内視鏡像の特殊性を明らかにし、効率的なサーベイランスの方法を提唱することは、臨床上也有益性が高く、これからの課題と考える。

### 文 献

- 1) 小林正明, 竹内 学, 橋本 哲, 佐藤明人, 成澤林太郎, 青柳 豊, 味岡洋一: 内視鏡による早期胃癌のIIb進展範囲診断, NBI (narrow band imaging) 拡大内視鏡の立場から. 胃と腸 45: 123-131, 2010.
- 2) 八木一芳, 味岡洋一: 胃の拡大内視鏡診断. 医学書院, 東京, 2010.
- 3) 胃癌治療ガイドライン医師用2010年10月改訂(第3版). 日本胃癌学会(編) 金原出版.
- 4) Kobayashi M, Takeuchi M, Ajioka Y, Hashimoto S, Sato A, Narisawa R and Aoyagi Y: Mucin phe-

- notype and narrow - band imaging with magnifying endoscopy for differentiated - type mucosal gastric cancer. *J Gastroenterol.* 46: 1064 - 1070, 2011.
- 5) 小林正明, 竹内 学, 横山純二, 本田 穰, 水野研一, 山本 幹, 橋本 哲, 河内裕介, 塩路和彦, 佐藤祐一, 成澤林太郎, 青柳 豊: 未分化型腺癌による褪色陥凹の特徴と良性褪色陥凹の鑑別. *消化器内視鏡* 23: 1781 - 1787, 2011.
- 6) 小林正明, 竹内 学, 味岡洋一: 粘液形質診断, 拡大内視鏡の立場から. 編者: 小山恒男, 早期胃癌 内視鏡診断の Modality と Strategy, 日本メディカルセンター, 東京, 223 - 230, 2011.
- 7) 佐藤祐一, 小林正明, 竹内 学, 橋本 哲, 西倉健, 青柳 豊: 早期胃癌内視鏡治療後除菌症例における発生胃癌, 内視鏡所見・病理学的特徴をめぐって. *臨床消化器内科* 27: 323 - 328, 2012.
- 8) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M and Japan Gast Study Group: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open - label, randomized controlled trial. *Lancet* 372: 392 - 397. 2008.
- 9) Tatematsu M, Tsukamoto T and Inada K: Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci.* 94: 135 - 141, 2003.
-