

IV

拡大内視鏡診断が大腸Ⅱc，陥凹型病変にもたらしたもの

(1) Pit pattern の立場から

藤井 隆広*

要旨

1985年頃、大腸Ⅱcは“幻の癌”から“実在の癌”へと認識が変わった。そのⅡcの特徴として実体顕微鏡観察からⅢs型 pit の存在が明らかになり、新たな工藤 pit pattern 分類が提唱された。1993年に製品化されたズーム式拡大内視鏡は、Ⅲs型 pit を含め、生体内での認識を可能とした。拡大内視鏡によりⅡcを含め、pit pattern 分類から全ての大腸腫瘍性病変に対し病理診断に近いレベルの内視鏡診断が可能となり、診断から治療までを1回の検査で完遂できるに至った。まさに、この頃が大腸内視鏡の革命期といえる。その後、Narrow Band Imaging (NBI) の画像強調装置が開発され、このNBIと拡大内視鏡の併用がⅡcの存在、質的、量的診断に大きく貢献してきた。今後は、若手内視鏡医による好奇心と探究心からⅡcの実態解明に向けた新たな診断への革命が期待される。

Key words: 拡大内視鏡, Ⅱc, Narrow Band Imaging (NBI), 工藤・鶴田 pit pattern 分類, O-ring sign

はじめに

タイトルの「大腸Ⅱc」と「拡大内視鏡」、これら二つのタームは工藤進英先生(以下、工藤氏)の功績そのものである。その多くは1985年頃から1995年頃の期間にあり、この時期が内視鏡診断学の革命期といえる。その後、工藤氏の門下生や熱意ある内視鏡医を中心に、大腸内視鏡の診断学はめざましい進化を遂げてきている。

現在も使用されるマニュアルズーム式拡大内視鏡が初めて登場したのは1993年、オリンパス社と工藤氏が共同開発した拡大電子内視鏡 CF-

200Zである。開発目的であった切除検体に対する実体顕微鏡像の腺口形態(pit pattern)と組織診断との対応から、pit patternにより非腫瘍/腫瘍、さらには良性/悪性腫瘍の診断が可能であることが証明された。その結果をもとに実体顕微鏡のpit patternを生体で観察診断し、内視鏡で病理診断に近いレベルの診断を可能とする機器として登場したのが拡大内視鏡である^{1)~3)}。この拡大内視鏡は、Ⅱcに対する診断(存在、質的、量的)には必要不可欠な内視鏡である。この拡大内視鏡とⅡc、Ⅲs型 pit について歴史を踏まえ解説する。

* 藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座4-13-11)

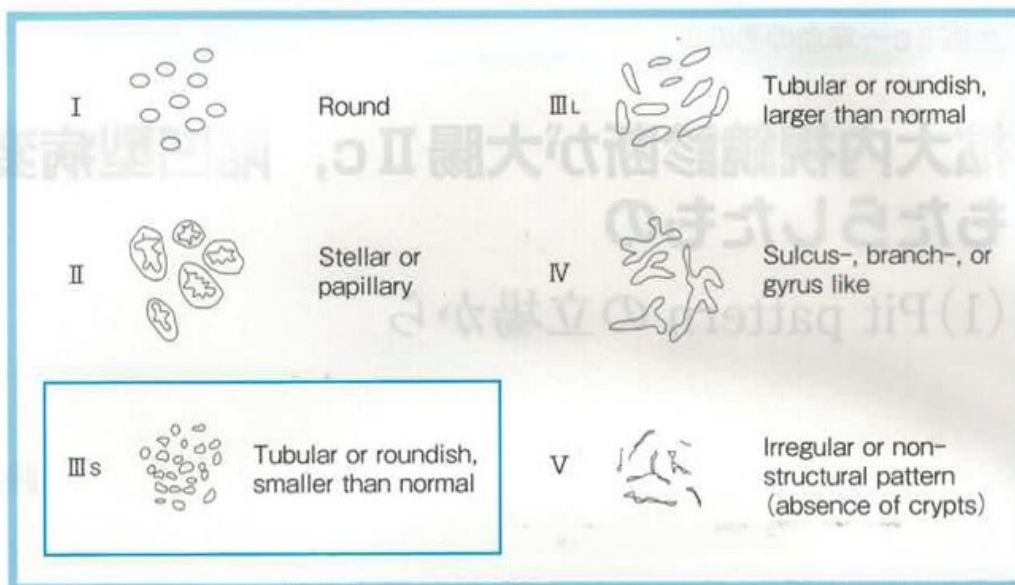


図1 工藤 pit pattern 分類
従来の分類に IIIs 型 pit が追加された。

I 大腸内視鏡の革命期

大腸 IIc が“幻の癌”といわれていた 1985 年頃、工藤氏は初めて内視鏡で大腸 IIc を発見した。それ以降も数多くの大腸 IIc を発見し、大腸 IIc は幻ではなく実在する癌であることを学会や論文などで報告してきた(功績 1)。しかし、当時の学会では、秋田以外に IIc の発見はなく、“秋田の風土病”と揶揄されるものであった。そのような中、大腸 IIc を研究する一環として、工藤氏は大腸 IIc の内視鏡切除検体を、単にホルマリン固定後に病理提出するのではなく、切除検体を実体顕微鏡で観察するという作業など、大腸 IIc に対し真摯に向き合っていた。まず、検体を外科的手術検体と同様に、コルク板などに針で十分に伸展しホルマリンで固定。検体の粘膜面に対し 23G 注射針を用いて粘液などを丁寧に除去し、H&E 染色の組織像との対比のため、カラチ・ヘマトキシリン法やクレシール・バイオレット法などによる核染色法にて実体顕微鏡像で腺口形態(pit pattern)を観察していた。それまでの pit pattern 分類には、陥凹型(IIc)の想定はなく、IIc に特徴的な

IIIs 型 pit が pit pattern 分類に新たに加えられた(図 1)。このことはその後の拡大内視鏡診断に新風を吹き込んだといえる(功績 2)。

拡大内視鏡で実体顕微鏡観察と同様の画像情報を得ることで、生体内で IIIs 型 pit を診断し、そして IIc の質的診断までも完結できるのである。今までの通常観察に加え拡大観察の情報が加えられることは、診断の質向上に大きく貢献することは明らかであった。1990 年、工藤氏らは IIIs 型 pit を加えた新たな pit pattern 分類を提唱し、1993 年には、その pit pattern 分類を生体内で観察し、診断できることを目的に、通常から 100 倍までのズーム式拡大内視鏡 CF-200Z(オリンパス社製)を開発し製品化するに至った(功績 3)。今では、当然のように捉えられている拡大内視鏡による pit pattern 分類であるが、*in vitro* の実体顕微鏡による観察研究が *in vivo* の内視鏡で、pit pattern 分類の診断が行えることは、画期的なことであり、繰り返しにはなるが、IIc の発見から、実体顕微鏡による pit pattern 分類、それを生体内に応用できるズーム式拡大内視鏡の登場は、大腸内視鏡検査に革命を起こしたといえる。



図2 ズーム式拡大内視鏡

a: 初代拡大内視鏡 CF-200Z (1993年発売)

b: 最新拡大内視鏡 CF-XZ1200I (2021年発売)

II 拡大内視鏡

1. 拡大内視鏡の意義

1990年頃、学会などでは、拡大観察に対し“木を見て森を見ず”というフレーズで揶揄されることがあった。このような意見に対し、工藤氏は「木を見て森を見て葉を見て花を見る。そしてまた木を見る。」この多重視、複眼視こそが拡大内視鏡診断の根本である」と「拡大内視鏡—極限に挑む」の序説に記載している³⁾。

われわれが最終診断とする病理診断も経験と認識に基づく主観的判断によるものであり、その診断を高い精度に導くことが大切である。顕微鏡診断は弱拡大から強拡大レンズを使用し、弱拡大では腺管の構造異型を含めた全体像、強拡大で細胞異型を診断し、迷う場合には拡大率を変えながら弱拡大と強拡大のフィードバックにより正確な診断を行っている。内視鏡も同様であり、通常と拡大観察から全体像と腺口形態まで、さまざまなイメージ情報から正確な診断を求めるものであり、拡大内視鏡の必要性に異議を唱える時代は終わった。

2. 拡大内視鏡の挿入性

1993年にズーム式拡大内視鏡のCF-200Zが発売されて約30年になるが、この間、この拡大内視鏡は200から240→260→290シリーズ、そして2021年1月にはCF-XZ1200I(以下、XZ)が発売されるまでに至っているが、この間、光量、画質、解像度、挿入性能などにおいて進化し続けてきた(図2)。初代CF-200Zは太くて硬く先端硬性部も長いため、ループ形成時には苦痛を与えることが課題であり、軸保持短縮挿入法以外では盲腸到達が困難な内視鏡であった。そのため、従来のループ形成に頼る挿入法が主流であった当時では、CF-200Zは敬遠され、拡大観察診断の必要性などを議論できる状況にはなかった。しかし、240シリーズのPCF-2400ZIでは挿入性能も向上し、さらにPCF-H290ZIでは硬度可変機能、受動湾曲、高伝達挿入部などが加わり、通常内視鏡に劣らない挿入性能を有しており、挿入性の問題で拡大内視鏡を敬遠する時代は終わった。さらに、前述したXZの最新内視鏡は、硬くて太径のため、PCFなどの細径内視鏡に比べループ形成時に苦痛を伴いやすいことが難点である。しかし、初代CF-200Zを含め太径内視鏡の特徴は、ループ形成時に苦痛を与えることから、軸保持短縮挿入法



3a	3b
3c	3d
3e	

図3 60歳代, 男性, 横行結腸の5mm IIc (内視鏡機種 CF-XZ1200I)

- a: NBI 通常観察のもと, O-ring sign で発見.
 - b: NBI 拡大観察で, JNET 分類 Type 2A と診断.
 - c: WLI 通常観察では, 淡い発赤として認識.
 - d: IC 撒布下通常観察で IIc を確認.
 - e: IC 撒布下拡大観察で陥凹面に一致して IIIs 型 pit を認める. IIc の粘膜内病変と診断し EMR で治療. 病理学的には低異型度腺腫であった.
- 4K モニターで見る CF-XZ1200I の実画像は, より明るく鮮明であり, 通常観察から拡大観察診断において優れた内視鏡システムである.

を原則とした挿入技術が必要とされたことや, 軸保持短縮挿入法のイメージトレーニングとしては恰好の内視鏡であることは追記しておきたい. したがって, 最新の太径 XZ も, 細径内視鏡に比べ軸保持短縮挿入法に適しており, 挿入技術の上達に適した内視鏡であり, 加えて, 格段に進化した明るさと高画質の 4K モニターのイメージから, 診断能に優れており (図 3), 現時点での当院の内視鏡ラインアップ(PCF-PQ260I, PCF-H290ZI, CF-XZ1200I)では, 挿入困難例を除き XZ を第一

選択に使用している. しかし, XZ で挿入し腸管短縮が難しくループ形成により患者が苦痛を伴うような場合には, 躊躇なく他の細径内視鏡に換えて挿入することになっている.

3. 拡大内視鏡と IIc の診断

1) Narrow Band Imaging (NBI)

吉田茂昭先生指導の下, 武藤 学先生, 佐野 寧先生, 後野和弘氏らが中心となりオリンパス社は Narrow Band Imaging (NBI) という今までにない

画期的な画像強調装置を開発した⁴⁾。これは、前述した革命期以降の2000年頃であり、これもまた新たな診断学の革命といえる。

従来、IIcのscreening(存在診断)は、淡い発赤、血管透見消失、粘膜不整など、わずかな粘膜異常を特異な動体視力で捉えるという、いわば職人芸の領域であった。工藤氏らがIIcを発見し、いまや約35年が経とうとしているが、未だにIIcの発見は困難な状況に変わりはない。職人芸ではなく、IIcを誰もが発見できる機器開発は、待望視されていた。NBIの開発は、まさにその期待を具現したものの一つといえ、通常白色光(white light imaging:WLI)観察よりもNBI通常観察が表面型腫瘍のscreeningに有用性が高いことが報告されるようになった⁵⁾。筆者もNBI通常観察がLST-NG(laterally spreading tumor non-granular type)やIIcの発見に有用であることを報告してきた^{6)~8)}。NBI通常観察がIIcの発見に有効である理由として、従来のWLIではIIcを“淡い発赤”や“血管透見消失像”などのわずかな粘膜色調変化から発見していたが、NBIではわずかな色調変化を血管像強調のbrownish areaとして捉えやすくなったことがある。また、内視鏡操作においても、従来は通常WLIで粘膜異常(色調変化、粘膜不整、ひだの変化など)をとらえた後、インジゴカルミン色素(以下、IC)撒布、さらに拡大観察でpit診断を行うという手順であったが、現在ではNBI通常観察でbrownish areaを捉えた後、NBI拡大観察でJNET(The Japan NBI Expert Team)分類⁹⁾を評価する簡単な操作になっている。したがって、当院の大腸内視鏡検査では、盲腸までWLIで挿入し、盲腸からNBI通常観察で内視鏡抜去しながらbrownish areaを捉えることで存在診断を行い、瞬時にNBI拡大で質的診断を行うという、従来よりも簡便な手順で存在診断から質的診断が行えている(図3~6)。

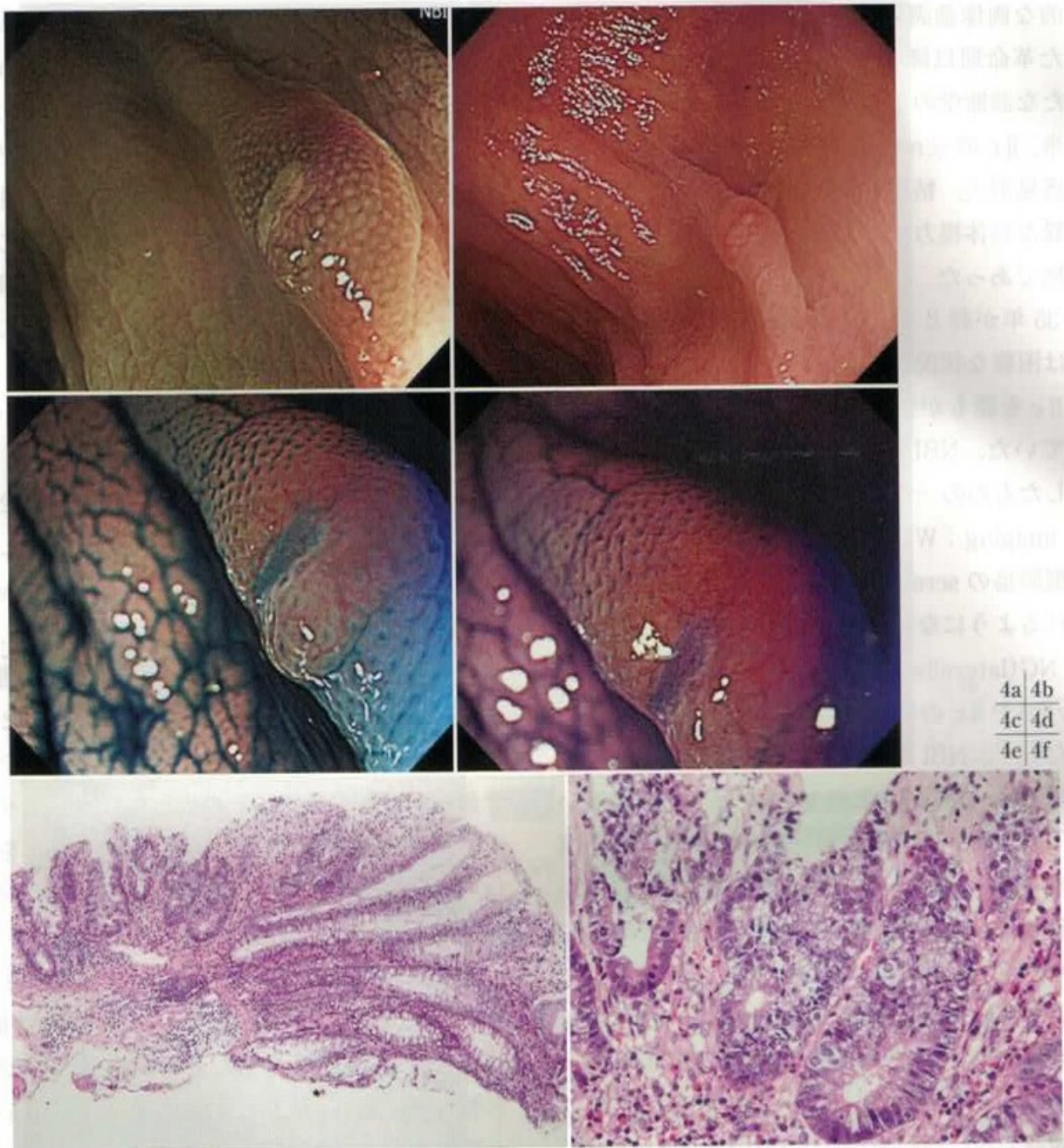
2) O-ring sign

NBI通常観察は、微小腺腫の発見と同様に、表面型腫瘍のLST-NGやIIcの発見に有用であ

ることを述べたが、IIcにおいては、単なるbrownish areaとしてではなくO-ring signの所見で発見されることを特徴としている(図3, 5, 6)^{6)~8)}。NBI通常観察においてIIcは、陥凹面の血管所見に乏しく、周囲の健常粘膜よりも正色から白色調に見える。その一方、陥凹面を囲む反応性隆起部は拡張した血管像がbrownishに強調される。このためIIcの全体像はbrownishのリング状に見え、これをO-ring signと呼んでいる。NBI導入前には、わずかな発赤で捉えていた色調変化を通常NBI観察でbrownish、またはO-ring signなどでIIcを疑い、その領域をNBIで拡大観察する。IIcは、O-ring signとして認められるものや、陥凹面を含め全体がbrownishとして認められるものがある。拡大NBIで、IIcを疑ったあとIC撒布下の拡大観察で、陥凹面にIII_s型pitを認めることで、確診に導くことができる。この際、IC撒布だけではIII_s型pitを確定できないこともあり、その場合にはクリスタルバイオレット(CV)染色を追加し、III_s型pitを同定し、質的診断に導くこともある(図4)。

3) IIcのpit pattern

IIcの陥凹面におけるpit patternは、まれにIII_L型pitを示すものもあるが、ほとんどはIII_s型pit、またはVI型軽度不整pitである。VI型高度不整やVN型pitはT1以深癌が多く、IIa+IIcの形態をとることが多い。したがって、IIcの特徴的pit patternはIII_s型pitである(図3~6)。このIII_s型pitの診断は、通常内視鏡観察では不十分であり、拡大内視鏡での観察が必要である。その際に、IC撒布でも可能であるが、前述したように、より正確な診断を求めるのであれば、CV染色による拡大観察を必要とすることがある(図4)。しかし、欧米からはCVの発癌性など、安全性について問題視され、これを受け日本内視鏡学会は、クリスタルバイオレットの使用により「患者の利益が不利益をうわまわると判断される場合にのみ、施行医および施設の責任のもと、必要最小限の使用にとどめることが望ましい」とし



4a	4b
4c	4d
4e	4f

図4 50歳代, 男性, 横行結腸1mmのIIc(内視鏡機種CF-H260AZI)

- a: NBI通常観察で発見したびらん様病変
- b: WLI通常観察でも, 非腫瘍性のびらん性病変と認識. しかし, 単発性のびらんのため, 腫瘍性病変を否定できず.
- c: IC撒布下拡大観察でも, IIIs型pitは同定できず.
- d: CV染色下拡大観察で, はじめてIIIs型pitを同定. IIcを疑いEMR施行.
- e, f: 組織学的には高異型度腺腫と診断.

ている^{参考URL1)}. このことから, CV染色下拡大観察の適応は, 深達度診断, とくにT1a, T1b(SM1とSM2)の診断に迷う病変を第一の適応としている. それ以外には, 前述したIIIs型pitの同定や, T0またはT1aの診断に迷う病変など,

適応を見極めた使用に留めている.

III 革命期のその後

1991年に開催された第1回大腸IIc研究会は,



5a 5b
5c 5d
5e 5f

図5 40歳代, 男性, 上行結腸, 5mmのIIc(内視鏡機種 PCF-H290ZI)

- a: NBI通常観察で, O-ring signで発見した。
- b: 拡大NBI観察では, JNET type 2Aと診断。
- c: WLI通常観察では, 発見の困難性がうかがえる。
- d: IC撒布下通常観察で, IIcとして明瞭に認識。
- e: IC撒布下拡大観察で陥凹面にIIIs型pitを認める。
- f: CV染色下拡大観察では, IIIs型pitを明瞭に捉え, 粘膜内病変と診断し, cold snare polypectomyで切除。病理結果は, 低異型度腺腫と診断。

2021年で第30回を迎えることになる。第1回は、秋田市のキャッスルホテルで研究会を行い、その後田沢湖のホテル四季彩にバス移動し、そのホテルのレストランで深夜まで白熱した熱い議論のな

か研究会が行われた。その長時間にわたる議論は、見たことのない新たな大腸IIcという病変に魅了され、そして、その実態を知りたい、自らも発見したいという思いから生じたものである。しかし、

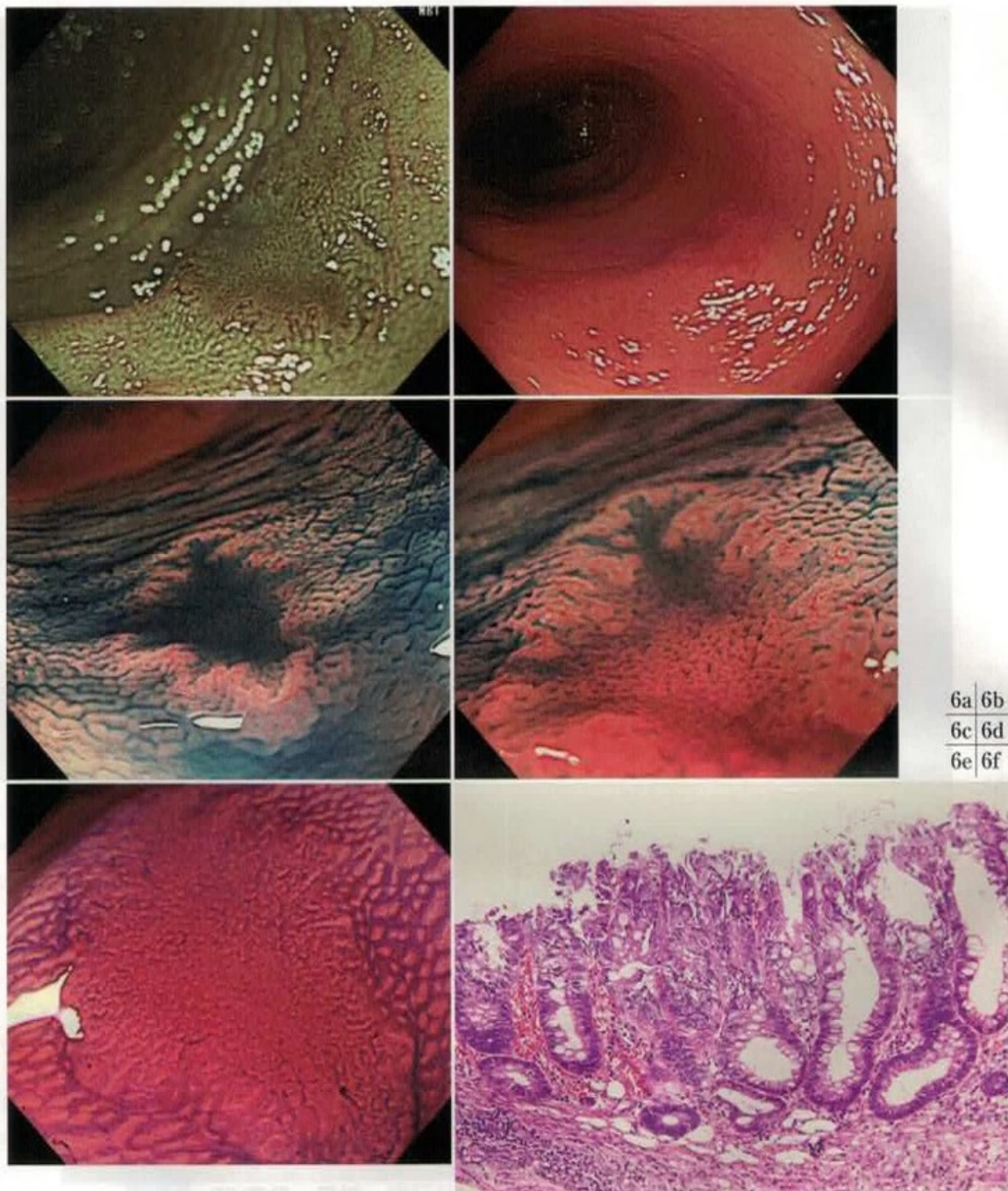


図6 50歳代, 男性, 下行結腸, 6mmのⅡc(内視鏡機種 PCF-H290ZI)

- a: NBI 通常観察のもと O-ring sign により発見.
- b: WLI 通常観察では, 淡い発赤, 粘膜不整として認識.
- c: IC 撒布下通常観察でⅡcと診断.
- d: IC 撒布下拡大観察でⅢs型 pit を陥凹面に認める.
- e: CV 染色下拡大観察で陥凹中央部はⅢs型 pit で, 陥凹内辺縁にはⅢL型 pit も認める. 以上の所見から, 粘膜内病変と診断し, EMR を施行.
- f: 病理診断では, 高異型度腺腫と診断.

[a, b, c, eは藤井隆広:INTESTINE 2021;25:131-140より転載]

30年経った今でもなお, Ⅱcはまれな病変とされ, Ⅱcを発見する情熱も消えつつあり, この研究会でもⅡcの症例報告は少なくなり, 大腸鋸齒

状病変(SSA/P)やLST-NGが話題の中心になっている. 大腸Ⅱcを“幻の癌”のまま, いっときのブームで終わらせてはいけない. それは, 大腸

癌の本質を捉えることはもちろんだが、大腸Ⅱcの発見は日本から発信した病変であり、日本の内視鏡医が諦めずにⅡcの研究を継続していかなければならない、それがわれわれに課せられた使命である。今後の近い将来には、人工知能などを駆使して誰もがⅡcを発見できるようになり、大腸癌の病態解明につながることを期待する。

おわりに

大腸Ⅱcが“幻の癌”から“実在の癌”へと概念が変わり、革命と呼べる拡大内視鏡の登場により、pit pattern分類やNBIのJNET分類など、大腸内視鏡の診断学は大きく変化してきた。拡大内視鏡が登場し、約30年が経とうとしているが、大腸Ⅱcの発見数は、未だに多くはない。その理由は、単なる見逃しなのか、Ⅱcそのものがまれなのかなど、Ⅱcの実態は未だに謎である。その解明に向け、新たな内視鏡診断学の革命を目指す若手の内視鏡医の好奇心と探究心に期待したい。

文 献

- 1) 工藤進英：早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ。1993。医学書院。東京
- 2) 工藤進英 編著：大腸 pit pattern 診断。2005。医学書院。東京
- 3) 工藤進英：序説：なぜ、拡大観察なのか。工藤進英、吉田茂昭 監。拡大内視鏡研究会 編：拡大内視鏡—極限に挑む。2014。日本メディカルセンター。東京
- 4) Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al: Narrow band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36: 1094-1098
- 5) Ikematsu H, Saito Y, Tanaka S: The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. *Gastroenterology* 2012; 47: 1099-1107
- 6) 藤井隆広：大腸表面型腫瘍に対するNBI観察の有用性。日臨 2011; 69: 277-283
- 7) 藤井隆広：De novo cancer 発見への挑戦—通常

内視鏡・色素内視鏡、画像強調内視鏡(非拡大)まで。 *INTESTINE* 2020; 24: 13-21

- 8) 藤井隆広：NBIによる大腸表面型腫瘍のスクリーニング。胃と腸 2017; 52: 1210-1214
- 9) 佐野 寧, 田中信治, 工藤進英, 他：The Japan NBI Expert Team (JNET) 大腸拡大 Narrow Band Imaging (NBI)分類。 *INTESTINE* 2015; 19: 5-13

参考 URL (2021 年 11 月現在)

- 1) 日本消化器内視鏡学会：消化器内視鏡検査におけるクリスタルバイオレットの使用に関する学会声明
<https://www.jges.net/news/news-official/2019/12/12/25311>

Summary

What relevance has magnifying colonoscopy to IIc neoplastic lesion? From the view-point of pit pattern

Takahiro Fujii*

With the status shift from “phantom” to “real” carcinoma, stereomicroscopy has characterized colorectal IIc neoplastic lesions to have a IIIs pit pattern, leading to the revision of the Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms. In this regard, zoom magnifying colonoscope was made available in 1993 for clinical use and has since enabled the IIIs pit to be diagnosed *in vivo*, marked a revolutionary advance as it has enabled not only the detection but also qualitative and quantitative diagnosis of all neoplastic colorectal lesions including IIc lesions; this breakthrough diagnostic modality allows for the diagnosis and treatment of these lesions in one visit. Further, combined with narrow-band imaging (NBI), a new image enhancement technology that became available later, magnifying colonoscopy has contributed to the detection and qualitative diagnosis of colorectal IIc lesions. In the years to come, it is eagerly hoped that young endoscopists will contribute to breakthroughs in colorectal cancer diagnosis, enabling further elucidation of colorectal IIc lesions.

Legends to Figures

- Fig. 1* Kudo's classification of mucosal crypt pattern
- Fig. 2* Zoom colonoscopes
- Fig. 3* 60s, male, 5mm, II c in the transverse colon (CF-XZ1200I)
- Fig. 4* 50s, male, 1mm, II c in the transverse

- colon (CF-H260AZI)
- Fig. 5* 40s male, 5mm, II c in the ascending colon (PCF-H290ZI)
- Fig. 6* 50s, male, 6mm, II c in the descending colon (PCF-H290ZI)
-