

胃癌・大腸癌の診断・治療における内視鏡の意義

元 雄 良 治

Role of Endoscopy in the Diagnosis and Treatment of Gastric and Colorectal Cancers

Yoshiharu Motoo, M.D.
Department of Internal Medicine
Cancer Research Institute Hospital

はじめに

近年の食事や生活様式の変化とともにわが国の疾病の種類・頻度も大きく変貌しつつある。その中で死亡原因の首位は癌であり、その内訳をみると、長期間胃癌が第一位であったものの徐々に死因としての位置を下げ、ついに最近肺癌がトップに躍り出た。また、大腸癌も確実に増加している。このような欧米型の疾患パターンとも言える状況には、生活の欧米化による疾患自体の増減とともに、内視鏡の進歩による疾患発見率の向上が大きく関与していることは確実である。とくに胃癌については、内視鏡検査の普及による早期診断と内視鏡的治療も含めた早期治療による予後の向上が大きく影響している。本稿では、早期胃癌を中心に、胃癌・大腸癌について、内視鏡という観点から、最近の進歩と今後の展望を紹介したい。

早期診断における内視鏡の意義

内視鏡検査の普及

健康診断あるいは胃集団検診ではバリウムを用いたX線胃透視検査がこれまで主流であり、現在も広く行われている。そしてこの胃透視検査で異常を指摘されると、精密検査として内視鏡検査を受けるため病院を受診することが多い。金沢大学がん研究所附属病院にもこのような人達が多く受診している。そして、実際には胃透視でチェックされた部位以外に病変を指摘されることも多く、胃透視が病院受診のきっかけにはなったものの、その診断能に疑問を投げる患者さんがいる。そして、年1回の検診を最初から内視鏡で受けようとする人も出てきている。さらには、職場が勧める人間ドックをすべて内視鏡で行う病院もあり、急速に内視鏡が普及している。

内視鏡画像の改良（電子内視鏡の登場）

最近内視鏡検査を受けたことのある読者ならご存じと思うが、内視鏡の画面がカラーテレビのようにきれいに写っており、大変見やすくなっている。このような電子内視鏡の登場が内視

鏡の舞台をがらりと変化させた。以前のように内視鏡施行医が目をファイバースコープに接するようにして検査し、患者さんはもちろん、看護婦さんも今どのような画面になっているかわからない、といったような時代とは比較にならない。カラーテレビモニターの画面をフロッピーディスクに保存したり、好きな画面をその場でハードコピーに印刷し、すぐ患者さんに説明したり、紹介医に送ることもできる。大きな画面に鮮明に写し出される内視鏡像を共通に見ながら、医師と看護婦が協力して、組織生検・色素散布・止血剤散布・クリップ装着・粘膜下薬剤注入など種々の内視鏡処置を円滑に施行できる。また、画面を用いて学生や研修医の教育にも応用されている。

内視鏡検査に伴う苦痛の軽減

上述のような内視鏡の利点は理解しているが、「カメラを飲むのがつらくて」「いやー、もうあの辛さはいやだ」などという声を聞くことがある。もちろん、ほとんど苦痛なく検査を終える人も多い。筆者自身も定期的に内視鏡検査を同僚医師に頼んでいるが、まずどういう検査なのかを知っているので、未知のものに対する不安などはない。そして、ファイバースコープが咽頭を通過する時の違和感・嘔気を感じることもある。あとは、検査中ほとんど苦痛などではなく、ときにスコープの動きが感じられるかな、という程度である。したがって、術前に鎮静剤の注射などは受けない。しかし、このようなことをすべての患者さんに要求することには無理があり、本来、検査とは苦痛なきものであるべし、との観点から、近年多くの病院で、内視鏡検査の直前に鎮静剤の静脈注射を行うようになり、ほとんど眠ったような状態で検査を終えてしまうことも多い。もちろん、このような処置により呼吸抑制や思わぬ副作用が出る可能性もあり、薬剤の種類や投与量は個々の患者さんに応じて、きめ細かく決めなければならない。基本的には、薬剤をただ投与すれば良い、いうのではなく、検査の内容をよく知ってもらい、不安感を取るようにやさしく声をかける、慈愛に満ちた態度や、内視鏡操作そのものの熟達、施行する医師には要求されよう。検査を受ける立場では、よけいな不安を抱かず、気楽に検査を受けようという姿勢が望ましい。

内視鏡ではじめて発見される癌

さて、このように内視鏡検査を受けて、「軽い胃炎でしたよ」、と言ってもらえればよいが、「ちょっと胃に傷がありました」などときくと、もしかして癌ではないか、と極度の不安を抱く人もいる。次回に病理組織検査を聞くまで眠られなかった、という人までいる。実際には2次検診の精密検査でも癌が発見される確率はごく低いが、胃透視ではわからないような、小さなびらんや発赤から癌細胞が検出されることがあり、カラー画面の内視鏡ならではの、痛感することがある。そしてこのようにして発見された早期微小癌は、内視鏡的に完全切除が可能であり、外科的開腹手術を必要としないことが多い。もちろん未分化型癌では、当初小さいと思っていた病変が表層に拡大していたり、早期癌と思っていてもリンパ節転移があったりと、必ずしも何でも安易に内視鏡だけで治療できるというものではない。ただ、一般的には、内視鏡ではじめて発見されるような癌でないと、内視鏡で治す、ということはなかなか困難である。

各種の内視鏡検査

色素内視鏡

インジゴカルミンなどを散布チューブを用いて内視鏡先端から散布し、青色の色素の停滞状況から陥凹や隆起などを鮮明化するコントラスト法、食道内にルゴールなどを散布し、正常粘膜上皮が染色され、癌組織が染色されないことを利用する染色法などが代表的である。このような色素内視鏡は通常の内視鏡検査に連続して施行可能であり、広く普及している。

超音波内視鏡

内視鏡の先端に超音波端子がついているもので、内視鏡的超音波ともいわれ、実際には内視鏡画面よりも、超音波画像の読影が主である。以前は超音波画像のみであったが、最近は通常の内視鏡画面もカラーテレビモニターに写し出され、かつ超音波画像も観察できる機種が導入され、種々の消化器疾患の診断に応用されている。すなわち、胃癌の深達度、胃潰瘍の深さや治癒過程の観察、粘膜下腫瘍の質的診断や胃壁外性圧排との鑑別、胆嚢の隆起性病変の質的診断、肝腫瘍性病変の診断など、その応用は多岐に亘っている。

早期癌の内視鏡的治療

病変が粘膜内または粘膜下層までに留まるものを早期癌と定義しており、リンパ節転移の有無は問わない。内視鏡ではリンパ節転移に対するリンパ節郭清などは不可能であることから、内視鏡的治療の適応となる早期癌としては、リンパ節転移のない症例に限られる。しかし、現時点でリンパ節転移の有無を術前に判定する確実な方法はない。したがって、これまでの臨床病理学的研究から、リンパ節転移の可能性がきわめて少ないと考えられる早期癌を絞り込まなければならない。現時点では、そのような例は、2 cm以下の分化型粘膜内癌で、隆起型と考えられる。

内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection, EMR)

病変部の粘膜下に生理的食塩水などを注入し、粘膜組織を粘膜下組織と分断し、人工的に作成した隆起性部分ごと病変を切除・回収する方法である。この方法の利点は切除標本の詳細な観察が可能で、病変の正確な大きさ、切除断端の状況などがわかり、完全切除か否かの判定ができる点である。通常は1週間程の入院でこの治療を施行している。当科でも積極的に行っており、その切除率や長期予後も良好である。

レーザー照射

早期癌に対しては、まず上記のEMRを内視鏡的治療の第一選択としているので、最初から、レーザー照射をすることはほとんどない。むしろ、EMRで癌の遺残がみられた場合の追加治療としてレーザーを用いている。病変部にレーザーチップを直接あてる接触法と1 cm程離してレーザーを照射する非接触法がある。また、レーザーの種類はNd-YAGレーザーを用いている。レーザーでは組織を焼灼するので、組織学的検査はできない。

OK-432局所注入療法

早期胃癌ながら、高齢などが原因で手術を拒否したり、手術ができない例に対し、金沢大学

岡本らにより開発された、種々のサイトカイン誘導剤であるOK-432を内視鏡観察下に病変部に局所注入する。OK-432局注療法のみで癌細胞が消失し、長期生存し得た症例が経験されている。投与日の発熱さえ注意すれば、特殊な設備も不要で、有用な治療法と思われる。

遺伝子診断と治療への内視鏡の応用

内視鏡的生検組織中の腫瘍関連遺伝子の解析

内視鏡的生検組織中の種々の腫瘍関連遺伝子の変異や発現異常を解析し、通常の病理組織検査ではわからない情報を得ようとする試みである。たとえば、筆者らは抗癌剤の耐性に関与する多剤耐性遺伝子の発現を*in situ* hybridization法で検討している。また、近年、胃炎・胃潰瘍・胃癌との関連で注目されている*Helicobacter pylori*関連遺伝子の解析も研究されつつある。炎症性疾患や進行癌の診断は内視鏡所見で十分診断可能であることがほとんどで、早期癌や境界病変の確定には生検診断が必要であり、通常の病理診断ではわからない、癌の悪性度などを遺伝子診断で知ろうとするものである。しかし、残念ながら、熟練した病理組織診断以上の情報はなかなか得られないのが現状である。容易に採取できる内視鏡生検材料を用いた、臨床的意義の高い画期的な研究が望まれる。

内視鏡的に採取した膵液中の癌遺伝子・癌抑制遺伝子の解析

本稿の主題とやや異なるが、内視鏡的に採取した純粋膵液からDNAを抽出し、Kirsten-*ras* (K-*ras*) 癌遺伝子や*p53*癌抑制遺伝子の変異を検出することによる、膵癌の早期診断の試みが当科においてすでに数多くなされている。十二指腸ファイバースコープを用いるこの方法は長年内視鏡的胆管膵管造影法で用いられてきたものであり、膵液中の膵炎関連蛋白の解析と合わせ、最も診断が困難で、かつ生検がしにくく、予後不良である、膵癌の早期診断をめざして、今後のさらなる進歩が期待される。

遺伝子導入の手段としての内視鏡

(endoscopy as gene delivery system)

米国を中心とした遺伝子治療は今後の有力な治療手段の一つであるが、わが国では最近ようやく第一例目が開始されたばかりである。胃癌・大腸癌の内視鏡的治療体系の中に遺伝子治療が加わるか否かは、今後の大きな課題である。内視鏡的遺伝子治療の可能性として考えられるのは、アンチセンスを導入したレトロウイルスの内視鏡下腫瘍内注入、サイトカイン遺伝子を導入したリンパ球の内視鏡下腫瘍内注入(養子免疫療法)、サイトカイン遺伝子を導入した癌細胞の内視鏡下移植(癌ワクチン療法)、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子を持つレトロウイルス産生細胞の内視鏡下腫瘍内注入とその後の抗ウイルス剤の全身投与、などであり、まさに遺伝子導入の手段としての内視鏡の役割が期待される。

おわりに

内視鏡は現在も進歩しつつあり、より侵襲の少ない、高解像度の機種が開発されている。安全で、効率の良い内視鏡検査・治療体系を各施設が構築し、国民の多くがその恩恵に浴し、胃癌・大腸癌による貴重な人命の損失がなくなることを願ってやまない。

参考文献

Motoo Y, et al.:Idiopathic esophageal varices with longitudinal erosion. *Endoscopy* 21: 289-290, 1989.

Motoo Y, et al:Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 26:239-242, 1994.

Motoo Y, et al.:Endoscopic therapy for early gastric cancer:utility of endosonography and evaluation of prognosis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 21:17-23, 1995.

Watanabe H, et al: Detection of K-*ras* point mutations at codon 12 in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by PCR-RFLP analysis. *Pancreas* 12:18-24, 1996.