

—臨床医のために—

小腸疾患診療の進歩

藤森 俊二 高橋 陽子 江原 彰仁 小林 剛 瀬尾 継彦
三井 啓吾 米澤 真興 田中 周 辰口 篤志 坂本 長逸

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

Progress of Diagnoses and Treatments for Small Intestinal Diseases

Shunji Fujimori, Yoko Takahashi, Akihito Ehara, Tsuyoshi Kobayashi,
Tsuguhiko Seo, Keigo Mitsui, Masaoki Yonezawa, Shu Tanaka,
Atsushi Tatsuguchi and Choitsu Sakamoto

Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The capsule endoscope (CE) and the double-balloon endoscope (DBE), were developed to visualize the entire small intestine, have substantially altered diagnostic options in patients with small intestinal diseases. The CE provides clear, natural images of the entire small intestine and allows for the visualization of even minute lesions, such as solitary red spots and minor erosions. However, the major disadvantages of the CE are that it sometimes fails to reach the cecum, can become trapped in the intestine, and does not allow biopsy or treatment. The DBE can reach beyond the ligament of Treitz when inserted orally, and can reach beyond the ileocecal valve when inserted anally; therefore, real-time visualization of the entire small intestine is possible when the oral and anal approaches are combined. The DBE provides sharp endoscopic images, but its main advantage lies in its four-directional angle of operation and special instrument channel that allow both directed biopsies and treatments, such as the resection of polyps and the dilation of strictures. However, the major disadvantages of examination with the DBE when compared with the CE are that it requires sedation, often requires fluoroscopy, and cannot be performed without additional support staff. Therefore, the CE can be used to screen for small intestinal pathologies, and the DBE can be used for the optimal diagnosis and treatment of these diseases. Both the CE and DBE should be established as gold standards in the diagnosis and treatment of small intestinal lesions.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 130-134)

Key words: capsule endoscopy, double balloon endoscopy, small intestinal disease,
non-steroidal anti-inflammatory drugs, obscure gastrointestinal bleeding



図1 小腸用カプセル内視鏡

はじめに

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡が今世紀に入って実用化され、暗黒大陸と呼ばれた小腸への内視鏡的アプローチが可能になった。侵襲と苦痛がないカプセル内視鏡は小腸スクリーニングに、通常内視鏡の能力を持つダブルバルーン内視鏡は精査、治療に有用で、両検査は相補的な関係にある。これらの新しい検査の登場により小腸診療は飛躍的に進歩してきている。ここでは、両検査法の方法および特徴と、実際の小腸診療、研究への応用について概説する。

カプセル内視鏡とは

従来の内視鏡は体外にある光源、ビデオ受像器と直接連結されているため、長い内視鏡を直接目的部位まで挿入する必要があり、ある程度の被検者の苦痛は避けられない。2000年にイスラエルのギブン社で開発発表されたカプセル内視鏡(図1)は、直径11mm、長さ26mmの小型のカプセル内に光源とデジタルカメラを内蔵し、映像の伝達を電波で行うことにより体外受像器との連結を不要とした¹。現代のテクノロジーにより小型化された独立撮影機(カプセル内視鏡)は口から飲み込むだけで腸管の映像を体外の受像器に送信する。この検査法により小腸という従来の内視鏡では検査が困難だった臓器の検査が被検者の苦痛なく施行できるようになった。ただし、現時点のカプセルは操縦不能であり、腸管の中を生理的に流れながら撮影するので治療などを行うことはできない。しかし、小腸を苦痛なく検査できる利点は大きく、一昨年日本でも小腸用カプセル内視鏡が認可され、原因不明の消化管出血に対して保険適応となり臨床で使用可能となった。カプセル内視鏡本体は図2のように構成されている。1: オプティカルドーム, 2: レンズホルダー, 3:



図2 カプセル内視鏡の構造

レンズ, 4: 発光ダイオード(LED)および点滅回路, 5: CMOSイメージセンサー, 6: バッテリー, 7: 送信機, 8: ターンコイルアンテナとなっている。カプセルはカプセルホルダーに組み込まれた磁石によって電源が起動しないようにして出荷され、カプセルホルダーから外すと約8時間の間1秒に2回ずつLEDが発光し撮影送信する。患者にはセンサーが腹部に貼られ送信された電波を受信し、レコーダーに記録される。この映像記録をワークステーションで解析する。全システムを(図3)に示す。被験者は8時間以上の絶食の後、センサー、レコーダーを装着してカプセルを飲みこむ。4時間後には食事が可能で、検査は8時間行う。その検査の間、被験者は軽作業を伴う仕事が可能であるなど自由に過ごすことができる。検査終了後レコーダーを回収して解析する。カプセル内視鏡の解析で小腸に見慣れない小病変を疑うことがあるが、精査が簡単ではない小腸では意義の少ない病変の検出は患者を不安がらせるだけであり、治療すべき病変、責任病変を見つけることが解析において最も重要なポイントとなる。詳細は成書の参考をお願いする²。最大の偶発症は、カプセルが予知しない腸管の狭窄などによりカプセルが腸管に詰まることで滞留(retention)と呼ばれる。滞留率は原因不明消化管出血に対してカプセル内視鏡をし移行した場合でおよそ1から2%との報告が多い³。滞留時小腸鏡などで内視鏡的に摘出できることが多いが⁴、内視鏡的に摘出できず手術が必要となることがある。滞留時の手術に合意を得ることが検査に前もって必要である。カプセル内視鏡は、現在日本では消化管出血があるにもかかわらず通常の上部、下部消化管内視鏡検査で原因がわからない原因不明消化管出血に保険適応がある。今後、小腸潰瘍性病変、ポリポーシス症候群、移植片対宿主病などの診断、フォローアップにもカプセル内視鏡の保険適応範囲が拡大されることが望まれる。



図3 カプセル内視鏡システム

カプセル内視鏡を用いた臨床試験

カプセル内視鏡により、リウマチなどで非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) を常用する患者の 60% 以上に小腸傷害が生じていることがわかった⁵。カプセル内視鏡は苦痛がなく低侵襲性が高いことから複数回検査の受容性が高く、NSAIDs などの薬剤の投薬前後に検査を行うことでその小腸傷害を高い精度で知ることができる。NSAIDs とプロトンポンプ阻害剤 (PPI) の服用前後にカプセル内視鏡を施行した臨床試験で健康成人の 53~80% に新たな小腸粘膜傷害が生じることがわかった⁶⁻⁹。さらに、COX-2 選択的阻害剤が通常型 NSAIDs の小腸傷害に比較して小腸傷害を抑制できる可能性が報告されるなど新たな知見が明らかにされてきている⁷。われわれの教室でもミソプロストールやレバミピドが NSAIDs の小腸傷害を抑制できる可能性を報告し^{8,9}、さらにこれらの試験により、NSAIDs 2 週間投与による潰瘍は小腸肛門側に多く、小腸潰瘍の治癒には 3 週間程度必要であることがわかった^{10,11}。十分安全性に配慮しつつ、以上のような臨床試験を行うのにカプセル内視鏡は最適であり、今後さらに多くのことが明らかになっていくことが期待される。

ダブルバルーン内視鏡とは

現在のカプセル内視鏡は、自然な状態の小腸腸管腔を観察できるが組織採取や治療を行うことはできない。カプセル内視鏡とほぼ同時期である 2001 年に自治医科大学の山本らにより開発されたダブルバルーン内視鏡¹² (図 4) (フジノン東芝 ES システム社製) は、全小腸の内視鏡観察のみならず生検に加えて通常の直視型電子内視鏡で可能なほとんどすべての治療手技を行うことができる。システムはエアラートを内蔵した

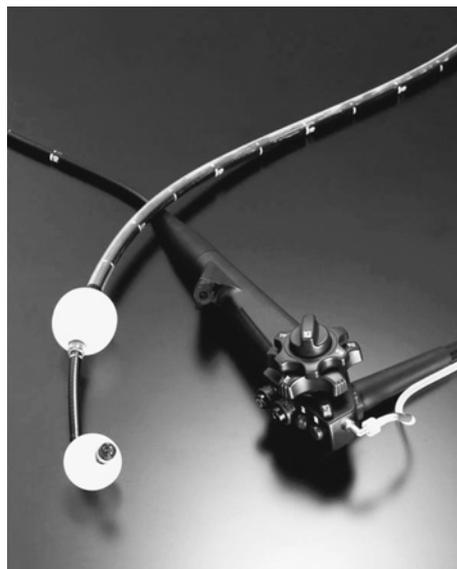
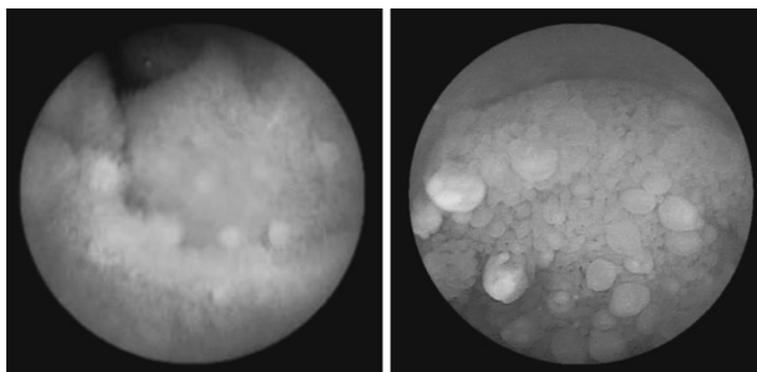


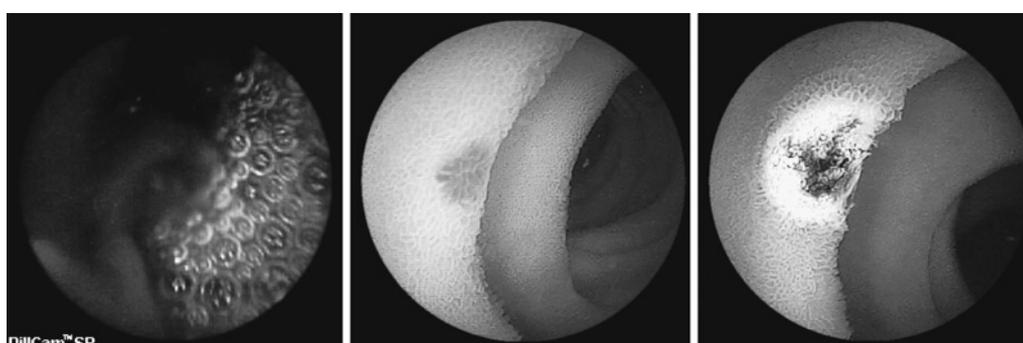
図4 ダブルバルーン内視鏡

専用の細径スコープ、バルーン付き軟性オーバーチューブとそれぞれのバルーンへの送気、脱気をコントロールするバルーンポンプコントローラーから構成されている。ダブルバルーン内視鏡は内視鏡先端のバルーンとオーバーチューブ先端のバルーンを用いて小腸を短縮しながら挿入を行う。詳細は成書の参考をお願いする¹³。経口、経肛門的挿入が可能で、両ルートを用いて癒着や狭窄のないほとんどの症例で全小腸観察が可能である。通常の内視鏡と同様に用手的に 4 方向に向けることができ選択的挿入が可能であることから、術後腸管にも使用ができる。自然に流れていくカプセル内視鏡とは大きく異なっている。また、ダブルバルーン内視鏡には組織学的な確定診断や内視鏡治療が行える卓越した長所がある。ダブルバルーン内視鏡検査の第一の適応はカプセル内視鏡検査と同様に原因不明の消化管出血の精査と治療である。そのほかには小腸腫瘍の診断、腸閉塞の鑑別診断や治療、炎症性腸疾患の診断、手術によりバイパスされた腸管の精査などが適応として挙げられる。出血性病変に対しては焼灼術やクリッピングなどの止血処置、ポリープなどの腫瘍性病変に対してはポリペクトミーや粘膜切除術が可能である^{13,14}。また、小腸内の異物を回収することができ、カプセル内視鏡が小腸の狭窄部で滞留した場合にダブルバルーン内視鏡で回収することが多くの場合で可能である⁴。特に小腸腫瘍には上皮性、非上皮性を問わず有用であり、術前に組織診断を得ることも可能になった¹⁵。以上のようにダブルバルーン内視鏡の有用性は非常に高いが、検査時にほとんどの患者にセデーションが必要であり、偶発症として誤嚥性肺



a: カプセル内視鏡像 b: ダブルバルーン内視鏡像

図5 小腸濾胞性リンパ腫



a:カプセル内視鏡が捉えた活動性出血 b:ダブルバルーン内視鏡で確認した出血源 c:ダブルバルーン内視鏡で焼灼治療後

図6 血管拡張 (angioectasia) からの出血

炎，腭炎，穿孔などが報告されていることから，患者に対する侵襲はカプセル内視鏡と比較して大きい．また，検査に1時間以上を必要とすることが多く，検査時にパラメディカルを含めて3人必要であることから人的なコストも少なくないという短所がある．

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡とのコンビネーション

先に述べたようにカプセル内視鏡は患者に対する身体的な負担が少なく，偶発症も嚥下困難のない患者ではカプセルの滞留以外に重篤なものはない．スクリーニング検査には最適のモダリティである．カプセル内視鏡は病変を観察，指摘することに主な有用性があり，患者負担が少ないことから経過観察にも優れている．しかし，生検して組織学的に確定診断することや，内視鏡治療に用いることはできない．そこで，狭窄が認められない小腸では，カプセル内視鏡をスクリーニングに用いて病変を指摘し，ダブルバルーン内視鏡で指摘された病変に対して精査，治療を行うというのが両内視鏡を用いた基本的戦略である．カプセル内視鏡で病変の位置や性格を推定できれば，ダブルバルーン

内視鏡での精査，治療時の患者の負担，検査時の人的，時間的負担が減少しより適切なものとなる¹⁶⁻¹⁸．腹腔内リンパ節腫脹精査目的でカプセル内視鏡を施行して濾胞性リンパ腫を認め，ダブルバルーン内視鏡による組織生検で確定診断した症例のカプセル内視鏡像とダブルバルーン内視鏡像を提示する(図5a, b)．内視鏡診断では，ダブルバルーン内視鏡と比較してカプセル内視鏡は微小血管性病変の検出を得意とするが，粘膜に異常を認めない粘膜下腫瘍や憩室などでは病変を指摘できないことが少なくない^{16,17,19}．粗大病変を確実に指摘できるダブルバルーン内視鏡と診断面においても良い補完関係にあるといえる．

小腸出血は全消化管出血の約5%といわれている²⁰．上部・下部内視鏡検査で原因を特定できない原因不明消化管出血はカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡の一番の適応と考えられている．われわれの施設では，持続的に出血している場合は一期的に診断・治療を完結しうるダブルバルーン内視鏡を積極的に行っている．この場合，血液残渣の影響を受けず，また病変部位に近づくと腸液が赤味を帯びてくることで出血部位の同定の助けになることから，前処置を施行

しない経口的挿入としている²¹。出血がすでに止まっている症例、または鉄欠乏性貧血に便潜血検査陽性を伴う症例のように非顕性出血症例では、カプセル内視鏡で病変の存在診断を行い、後日ダブルバルーン内視鏡で質的診断や治療を行うようにしている。硬いカプセルが病変に接触して出血を誘発し、責任病変が分かることも少なくなく、病変が確認できればダブルバルーン内視鏡で治療が可能な場合もある(図6)。われわれの施設では、検査後追跡調査を行った108例の原因不明消化管出血患者のうち52例で出血源を同定できたことを報告するなど²²、原因不明消化管出血として紹介された患者の約半数の症例の出血源を特定することができるようになった。

おわりに

カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡について概説した。両検査の登場により、従来あまり病変はないものと考えられていた小腸に対する考え方は大きく変わった。消化吸収に不可欠で、人間最大の免疫器官ともいわれる小腸の解明は、診療、医学の進歩に大きく寄与できる可能性があり、さらなる発展が期待される。

文 献

- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P: Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
- カプセル内視鏡研究会:カプセル内視鏡。(寺野 彰監修, 榎 信廣, 中村哲也編), 2006; 南江堂 東京.
- 田中 周, 藤森俊二, 坂本長逸:小腸疾患—内視鏡診断の進歩. *日本消化器病学会誌* 2009; 106: 9-18.
- Mitsui K, Tanaka S, Fujimori S, Yamada Y, Takahashi Y, Ehara A, Kobayashi T, Seo T, Yonezawa M, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Usefulness of the double balloon endoscopy for retrieval of a retained capsule endoscopy. *Endoscopy* 2008; 40 (supple 1): A406.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA: Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I: A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG: Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141.
- Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Prevention of NSAID-induced small intestinal injury by prostaglandin: A pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009 Epub ahead of print.
- Fujimori S, Mitsui K, Tatsuguchi A, Seo T, Takahashi Y, Yamada Y, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Tanaka S, Sakamoto C: Prevention of NSAID-induced small intestinal injury by rebamipide: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Gut* 2008; 57(suppl 2): A221.
- 藤森俊二, 山田祐希江, 高橋陽子, 江原彰仁, 小林剛, 関田祥久, 瀬尾継彦, 三井啓吾, 米澤真興, 柴田喜明, 田中 周, 辰口篤志, 坂本長逸:原因不明消化管出血とNSAIDs—上部消化管出血頻度を含めて—。消化器内視鏡 2008; 20: 154-161.
- Gudis K, Fujimori S, Yamada Y, Takahashi Y, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Small intestinal mucosal breaks with short-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB271-272.
- Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K: Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-220.
- 山本博徳, 高野政由起, 山高修一, 宮田知彦, 関根豊, 矢野智則, 砂田圭二郎, 林 芳和, 佐藤博之, 東澤俊彦, 岩本美智子, 喜多宏人:ダブルバルーン内視鏡—理論と実際—。山本博徳, 喜多宏人編. 菅野健太郎監修. 2005; 南江堂, 東京.
- 藤森俊二, 江原彰仁, 小林 剛, 瀬尾継彦, 三井啓吾, 田中 周, 辰口篤志, 坂本長逸:Peutz-Jeghers 症候群の小腸ポリープ. *日本医科大学医学会雑誌* 2007; 3: 164-165.
- Mitsui K, Tanaka S, Yamamoto H, Kobayashi T, Ehara A, Yano T, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, Iida M, Sugano K, Sakamoto C: The role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: The first Japanese multicenter study. *Gastrointest Endosc* in press.
- Fujimori S, Seo T, Gudis K, Tanaka S, Mitsui K, Kobayashi T, Ehara A, Yonezawa M, Tatsuguchi A, Sakamoto C: Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2007; 39: 1053-1054.
- 藤森俊二, 坂本長逸:カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡を併用した小腸内視鏡診断, 治療の現況と将来. *医学のあゆみ* 2007; 220: 243-247.
- Gay G, Delvaux M, Fassler I: Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49-58.
- 藤森俊二, 江原彰仁, 瀬尾継彦, 三井啓吾, 坂本長逸:原発性小腸悪性腫瘍. *日本臨床* 2008; 66: 1286-1296.
- Lewis BS: Small intestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 67-91.
- Tanaka S, Mitsui K, Tatsuguchi A, Kobayashi T, Ehara A, Gudis K, Sakamoto C: Current status of double balloon endoscopy-indications, insertion route, sedation, complications, technical matters. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S30-33.
- Tanaka S, Mitsui K, Yamada Y, Ehara A, Kobayashi T, Seo T, Tatsuguchi A, Fujimori S, Gudis K, Sakamoto C: Diagnostic yield of double balloon endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 683-691.

(受付: 2009年2月24日)

(受理: 2009年3月5日)