

# Barrett 食道の内視鏡診断

札幌しらかば台病院 遠藤高夫

はじめに

人口の高齢化と H. pylori 感染率の低下を背景として本邦では GERD が増加している。GERD の合併症として約 10-15% に Barrett 食道 (表 1) が発生する。これは下部食道粘膜が酸・アルカリに抵抗性の円柱上皮で置換された適応状態を示す。これに最初に注目し疾患として位置づけをした Barrett<sup>1)</sup> に敬意を払い Barrett 食道と称することになった。Barrett 食道は唯一の食道前癌病変として確立された病態であり、すでに欧米の白人男性では、扁平上皮癌の頻度よりも Barrett 食道由来の腺癌が主体を占めるまでにいたっている。

典型的な Barrett 食道は食道胃接合部より連続する円柱上皮が 3 cm 以上と規定されているが、3 cm 未満のものも存在し、それらは典型的な Barrett 食道 (LSBE) と区別され、short segment Barrett's esophagus (SSBE) と呼称されている。このセミナーでは通常観察における Barrett 食道の観察、拡大内視鏡による Barrett 粘膜・癌の pit pattern を述べ、また optical chromo-endoscopy として普及し始めた Narrow Band Imaging (NBI) 内視鏡による Barrett 粘膜・癌の観察能についても概説する。

## I. 通常観察による Barrett 食道の診断

全処置としてプロナーゼを検査前に服用させる。Barrett 食道および Barrett 粘膜を有する症例は食道裂孔ヘルニアを合併する割合 (我々の検討では 70%<sup>2)</sup>) が高く、このような患者さんは送気により嘔気・嘔吐を来しやすい。従って Barrett 食道を有すると分かっている case では conscious sedation を行う。

GERD は QUEST などの問診で診断の糸口がつくが、Barrett 食道は、これを問診で診断するのは不可能であり、内視鏡検査が必須である<sup>3)</sup>。通常観

察で Squamo columnar junction (SCJ) が門歯から何 cm にあるかを見て、身長にもよるが、35cm 以内であればその可能性が高い。SCJ の確認は通常観察でも比較的容易であるが、症例によっては不明瞭な場合もあり、このようなときは NBI 観察が有用である (図 1)。次いで柵状血管が SCJ の肛門側に透見できるかを観察する。本邦では柵状血管の下端を食道胃接合部 (EGJ) と定義しているが、欧米では認められず、胃粘膜襞の口側が EGJ とされている<sup>4)</sup>。確かに本邦の定義により Barrett 粘膜 columnar-lined esophagus (CLE) を診断すると内視鏡症例の 30% 強が相当することになる。Kawano<sup>5)</sup> らの食道扁平上皮癌切除例の検討では柵状血管は SCJ の 5mm 肛側まで確認できる例が 95.2% に達し、全例で当該部位には腸上皮化生が存在しなかったという。従って今後は、本邦の定義での数ミリの CLE については SSBE とすべきかどうか、十分に検討されるべきであろう。次に SCJ の口側に逆流性食道炎の所見がないか観察する。特に長い Barrett 食道では逆食の所見が乏しいものもあるが、多くは逆食を合併している。SCJ の形状にも注目する。米国では Barrett 粘膜の組織学的診断には特殊円柱上皮 (specialized columnar epithelium, SCE) を証明することが必須であるが、円柱上皮が火焰状ないし舌状に口側にのびる SCJ では SCE の合併率が高い<sup>6)</sup> とされている。また Barrett 粘膜の組織学的基準の一つとして円柱上皮中の扁平上皮島の遺残がある (図 2)。従って SCJ の肛門側を良く見ると多くの症例で扁平上皮島の遺残を認める。これらの扁平上皮島の下には食道固有腺の存在が田久保ら<sup>7)</sup> により報告され、扁平上皮島の存在は Barrett 粘膜の間接的証明となる。図 2 に示すようには SSBE 症例では、しばしば火焰状の円柱上皮中に白色の島状の部分を認め、これを近接観察を行うことにより扁平上皮島

であることが認識される。

3cm未満のSSBEでの発癌率はLSBEと変わらないという報告<sup>8)</sup>とLSBEより低いという報告<sup>9)</sup>があり、一定の結論は得られていない。しかし本邦でのBarrett食道癌のアンケート調査によれば約半数がSSBE由来とされておりSSBEの内視鏡観察は重要である。SSBE観察のポイントは挿入時・深吸気時に送気により食道胃接合部を十分伸展させることである。送気をせずに観察するとBarrett粘膜の一部しか見えないが、同じスコープの位置で十分な送気を行うとBarrett粘膜の全貌が視野に入る。柵状血管を観察するには遠景では観察が困難であり、近接し送気を十分にすることにより上皮を伸展させ、その厚みを減ずることにより観察可能となる。GERD症例ではBarrett粘膜を合併する率が高く、mucosal break周囲をよく観察すべきである。ついで胃の観察に移るが、Barrett粘膜(特に1cm以上のSSBEやLSBE)を有する症例には一定の傾向が認められる。我々の検討<sup>2)</sup>ではBarrett粘膜のない症例に比べ胃粘膜萎縮軽度・ヘルニア・櫛状発赤の合併が有意に多く、消化性潰瘍・びらんの合併には差が認められなかった。これらの特徴はH.pylori陰性者の胃粘膜の特徴<sup>10)</sup>とオーバーラップする。

## II. Prague Barrett's C&M CriteriaによるBarrett食道表記

これは2004年プラハのUEGWでSharmaらにより提唱され<sup>11)</sup>、IWGCO(The International Working Group for the Classification of Oesophagitis <http://www.iwgco.org>)が推奨している記載方法である(図3)。Barrett粘膜を全周性に認める長さをCで、最大長をMで表示する方法でC and M criteriaと呼ばれ、Barrett食道の国際的統一記載を定めている。たとえば図3左下のような症例では、Barrett粘膜が全周性に5cmで、舌状に最大7cmの長さがあるのでC5M7と表示する。今まで統一された評価方法がなく、またこの方法でのInter- and intra- observer variationが少ないことから、欧米を中心に普及し始めている。ここで問題

となるのはBarrett粘膜長をはかる基準となるEGJで、IWGCOは胃粘膜襞の口側端をEGJと規定しており、本邦で適応する場合は柵状血管の下端となるが、国際学会や雑誌投稿などの際はやはり問題となる。

## III. Barrett粘膜の色素散布・拡大観察

Barrett粘膜は組織学的には胃底腺型、移行型、特殊円柱上皮型(SCE)に分類される。特にSCEは胃粘膜の不完全型腸上皮化生に類似した形態を持ち、Barrett食道ならびにSCEを伴うSSBEより腺癌の発生率が高いとする多くの報告やp16, p53, COX2などの異常がSCEの段階ですでに認められるなどの観点から、発癌母地として最重要視されている。欧米ではBarrett食道の診断には、このSCEの組織学的証明が必須であり、早期Barrett癌やSCEを最も効率よく発見する方法は肉眼形態にとらわれない盲目的な1~2cm毎の4点生検(ランダム生検)であるとされている<sup>12)</sup>。しかしこのプロトコルは、感度に優れる反面、煩雑で時間がかかり、かつ費用的にも安全面でも日常診療に受け入れがたい側面を有している。ランダム生検法を超える戦略として最も多く検討されているのは拡大内視鏡を併用した色素内視鏡による観察である。Stevensら<sup>13)</sup>は最大倍率が35倍の拡大内視鏡とヨードあるいはインジゴカルミンを併用しBarrett粘膜を観察している。またCantoらや我々<sup>14)</sup>もメチレンブルー(MB)散布と拡大内視鏡によりSCEの同定が容易になると報告した。

検査に拡大スコープを使用する場合、拡大時の被写界深度が浅いため、これを最適に保つ目的で軟性の透明フード(D201-11802)を装着し、粘膜面に密着させ拡大観察を施行する方法が蠕動運動や心拍動の影響を最小限に抑えられ良好な観察視野が確保できる。

Barrett粘膜は拡大観察により円柱上皮のピットパターンは5型に分類でき、pit-1は小点状型、pit-2は直線状型、pit-3は軽度の屈曲を伴う長楕円型、pit-4は枝状ないし脳回転様を呈する管状型、pit-5

は指状突起をもつ絨毛状型に分類できる<sup>14)</sup>。4型および5型はSCEが高頻度に発現し、その粘液形質は細胞増殖能の高い腸型である。図4はLSBEの症例でSCEに特徴的なtubular patternを示す。Aは通常観察でBはコントラスト法によりpitが明瞭となっている。Cはメチレンブルーによる染色像でtubular pitが色素を吸収し青く染まっている。下段はこの部位の生検像であるが、胃型粘液MUC5ACが陰性で、小腸型粘液sialy Tnと大腸型粘液sufo Lewis aが陽性である。pit診断の普及には、pit名の国際的な統一とintra-ならびにinter-observer variabilityの検証が必要であるが、最近では後述の様にnon SCE pitとSCE pitに単純に2分することでこの問題も解決されつつある。

#### IV. Barrett 癌の内視鏡診断

Barrett 食道患者は一般人と比較し30-350倍の食道腺癌発生リスクが高いといわれBarrett 食道患者の年間発癌率は0.5-1.0%とされている。ある程度進行したBarrett 癌の診断は明らかな隆起や潰瘍形成により容易である。一方早期癌の診断でも微細な所見を見逃さず、色素法や拡大観察を行うことにより発見は可能である。欧米では早期癌ならびにhigh grade dysplasiaを予測させるmacroscopic findingとしてはnodularity, stricture, Barrett's ulcer, severe esophagitisとされているが、Barrett 癌は腺癌であり、原則的には、胃癌の診断学の応用で発見されることが多い。分化型癌が多いことから発赤・僅かな隆起・陥凹がキーポイントである、日本食道疾患研究会の他施設アンケートによるとBarrett 食道癌の頻度は全食道癌の0.67%と少ないが、そのうちSSBEから発生したものが44.9%と約半数を占めており、本邦Barrett 癌の特徴である(図5)。また癌の占拠部位では43%がBarrett 粘膜の口側端に発生していた。

従って異常所見の発見に際しては、食道胃接合部の12時～6時を中心とした小弯方向の口側のBarrett 粘膜に注目すべきである<sup>15)</sup>。小弯方向に病変が多い理由は不明であるが、従来から難治性の

GERDは小弯にできやすく、これには酸逆流が小弯を中心に発生するためと理解されており、同様の機序がSSBE癌に関連しているのかもしれない。

異常所見を認めたならば、色素を散布する。メチレンブルーやクリスタルバイオレット法は染色法であり、それぞれ腸上皮化生巣を特定したり、円柱上皮を染色したり、有用性は大きいですが、一定の時間がかかり、また洗浄が必要など多忙な臨床現場では、煩雑である。これに対し、胃で汎用されるインジゴカルミンによるコントラスト法は、どこの検査室にもあり、簡便である。

最近注目されている方法に酢酸による粘膜上皮の加工がある。産婦人科領域で使用されていた方法であるが、1.5%酢酸の散布により細胞内サイトケラチンの可逆性の重合変化が起こり、円柱上皮が白色化する。白色化した粘膜を拡大観察すると粘膜模様が立体的に詳細に観察可能である。最初の報告はGuelrud<sup>16)</sup>によりなされ、Enhanced magnifying endoscopyと呼ばれている。欧米の内視鏡医はacetowhiteningまたは単にwhiteningと呼んでいる。図6はSSBEに発生したBarrett 癌(粘膜内癌)であるが、酢酸散布1-2分後の画像では周囲の円柱上皮が白色化したままであるが、5時方向の癌部は白色化が早期に消失し発赤調となっており、容易に癌の範囲を推定できる(A)。この現象は癌部のneo-angiogenesisにより血流が豊富なため早期に酢酸の効果が薄れるためと理解される。従って腫瘍血管の増生が少ない低分化癌ではこの効果が期待できないであろう。同部を拡大すると、癌部の肛門側はいわゆるtubular patternでSCEと判定可能であり(B)、癌部は不整な細かいpit patternであることも観察できる(C,D)。このように癌部のパターンは非癌部のpitと異なり、異常な分枝、大小不同のpit, pitの破壊などが特徴的である<sup>17,18)</sup>。

#### V. NBI 内視鏡による Barrett 粘膜の観察

以上のように、拡大内視鏡と色素散布法によりBarrett 粘膜の微細構造を捉えることが可能となった。しかし色素法の併用は検査時間の延長や、粘

液による付着むら，患者の負担増あるいは DNA 障害などの問題点がある．そこで色素を用いない新たな手法として NBI 内視鏡が注目されている．NBI 内視鏡では新しい光学理論による光の組織内深達度が波長に依存する特性を利用し，従来の自然な色再現とは異なり，表面構造の鮮明化，血管構築など粘膜内部の組織学的特徴をより強調することが可能である<sup>19)</sup>．しかし現在までのところ NBI 通常観察では，扁平上皮癌のような微細病変の拾い上げに関する有用性の報告はない．これは Barrett 粘膜が円柱上皮であり，扁平上皮のように NBI 光を反射せず吸収されるための観察光量不足が原因と思われる．また Barrett 粘膜自体に炎症が存在し，癌部と非癌部での hemoglobin contents の差が少ないこともその一因と考えられる．一方 NBI 拡大ではその有用性に関する報告は多く，最近では pit pattern を non SCE pattern (round, oval 等)，SCE pattern (villous, ridge, tubular 等) irregular pattern (distorted, destroyed 等) と3つに分け，単純化する方向にある．また NBI の特徴である微細血管検出能を利用し vascular pattern をこれに加えて，癌では irregular で拡張蛇行する pattern を示すとされている<sup>20,21)</sup>．

#### おわりに

Barrett 食道の内視鏡診断に際しては，好発癌状態にある粘膜である事を意識して通常観察を行い，微細な異常所見を発見した場合は色素散布・拡大観察を併用すべきであろう．癌特有の pit pattern はないが，非癌部の pit pattern を念頭に置き，それから外れる irregularity や vascular rich な粘膜に対する target biopsy を行うべきと考える．また本邦の Barrett 癌の特徴を認識し，食道胃接合部には特に注意を払い，SSBE を見た場合，その小弯側の詳細な観察が早期の Barrett 癌の発見に寄与すると思われる．

#### 文献

1) Barrett NR: Chronic peptic ulcer of the

oesophagus and oesophagitis. Br J Surg: 38:175-182,1950

2) Azuma N, Endo T, et al.: Prevalence of Barrett's esophagus and expression of mucin antigens detected by a panel of monoclonal antibodies in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japan. J Gastroenterol 35:583-92,2000

3) Avidan D, Sonnenberg A, et al.: There are no reliable symptoms for erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus: endoscopic diagnosis is still essential. Aliment Pharmacol Ther 16:735-42,2002

4) Armstrong D. :Review article: towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's oesophagus and columnar metaplasia Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl. 5):40-47

5) Ogiya, K. Kawano, T et al. : Lower esophageal palisade vessels and the definition of Barretts esophagus. Diseases of the Esophagus 10;1442-2050.2008 .

6) Wallner B, Sylvan A, et al.: The esophageal Z-line appearance correlates to the prevalence of intestinal metaplasia. Scand J Gastroenterol: 35:17-22,2000

7) Takubo K, Vieth M. et al.: Islands of squamous epithelium and their surrounding mucosa in columnar-lined esophagus: a pathognomonic feature of Barretts esophagus? Human Pathology 36,;269-274.2005

8) Rudolph RE, Vaughan TL, et al.: Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. Ann Intern Med 132: 612-20,2000

9) Weston AP, Krmpotich PT, et al: Prospective long-term endoscopic and histologic follow-up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 92:407-13,1997



- 10) Kawabe T, Maeda S, et al: Antral red streaking is a negative endoscopic sign for Helicobacter pylori infection. Dig Endosc 14:87-92,2002
- 11) P Sharma, J Dent, et al. :The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria Gastroenterology 131:1392-1399, 2006
- 12) Falk GW, Ours TM, et al. Practice pattern for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. Gastrointest Endosc 49:170-6,2000
- 13) Stevens PD, Lightdale CJ, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 40:747-9,1994
- 14) Endo T, Awakawa T, et al: Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 55:641-47, 2002
- 15) 西崎朗, 山本佳宣, 他 : Barrett 食道および Barrett 食道癌の内視鏡診断. 通常内視鏡観察による Barrett 食道および表在 Barrett 腺癌の診断. 臨床消化器内科 22:43-49,2007
- 16) Guelrud M. Herrera I. et al.: Enhanced magnification endoscopy : a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. Gastrointest. Endosc. 53:559-565,2001
- 17) Sharma P. Weston A P, et al.:Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. Gut 52:24-27,2003
- 18) Yagi K, et al: Magnified view of adenocarcinoma in short segment Barrett's esophagus treated by endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc 55:278-281, 2002
- 19) Hamamoto Y, Endo T, et al. Usefulness of Narrow Band Imaging Endoscopy for Diagnosis of Barrett's esophagus. J Gastroenterol 39:14-20, 2004
- 20) Singh R, Yao,K et al. : Narrow band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. Endoscopy 2008; 40: 457 463
- 21) 土田知宏, 藤崎順子他 : Barrett 食道および Barrett 食道癌の内視鏡診断. NBI(Narrow band imaging). 臨床消化器内科 22:65-70,2007

Table 1. Prevalence of Barrett's esophagus

Author	year	reference	GERD	Barrett's esophagus
Savary M, et al.	1978	Handbook and Atlas of Endoscopy	(+)	16%
Mann NS, et al.	1989	Am J Gastroenterol	(+)	10-15%
Winter C, et al.	1987	Gastroenterology	(+)	36%
Naef AP, et al.	1975	J Thorac Cardiovasc surg	(-)	2.2%
Gerson LB, et al.	2002	Gastroenterology	(-)	7.0%
関口ら	1992	クリニカ		0.3%
西ら n=657	1997	消化器内視鏡		0.3%
遠藤ら n=650	1999	J Gastroenterol		0.6%
星原ら n=9018	1999	胃と腸		0.43%
神津ら n=2577	2003	GERD研究会 疫学調査		0.2%

欧米ではGERD患者の10-36%に、内視鏡検査症例の2-7%に認められる。  
本邦では内視鏡検査症例の0.2-0.6%に発見される

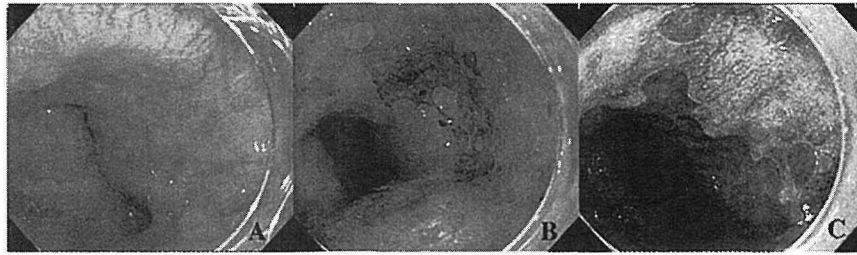


図 1 SCJの同定 A. 通常光 B. ヨード染色 C. NBI

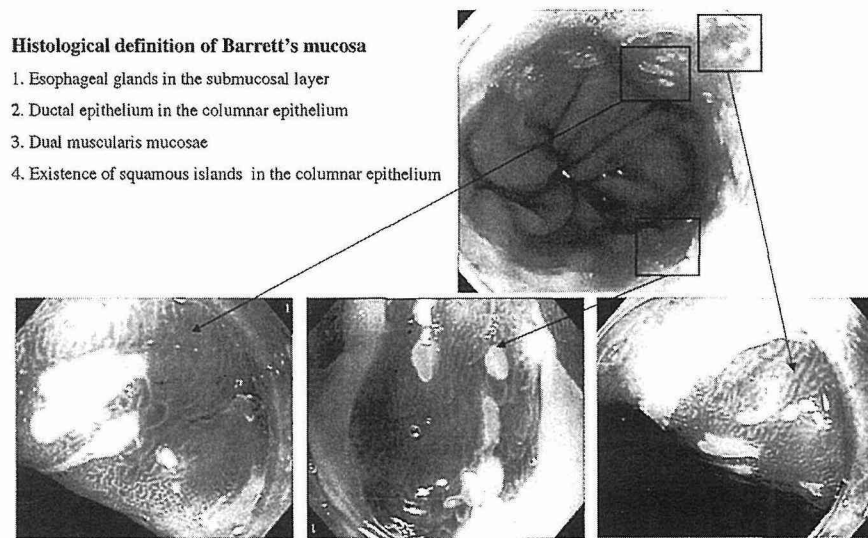


図 2 Barrett粘膜の組織学的判定基準と内視鏡による重層扁平上皮島の確認

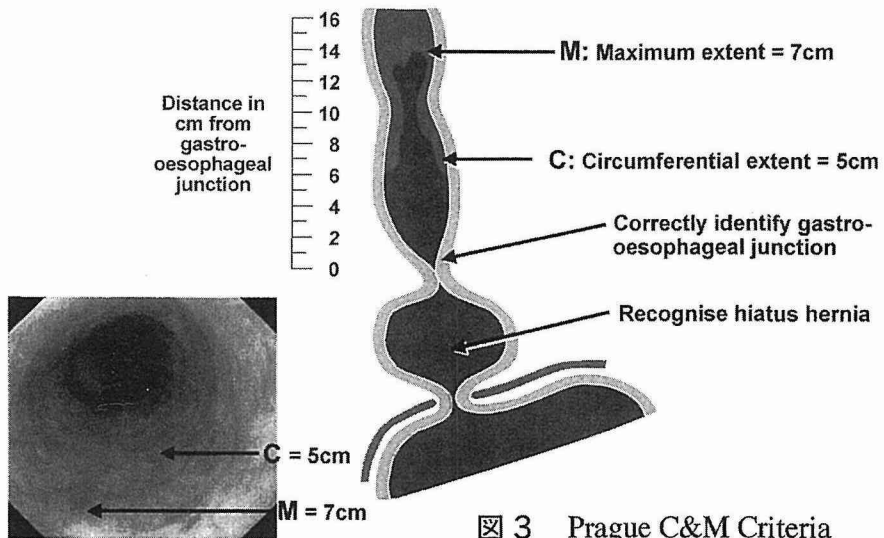


図 3 Prague C&M Criteria

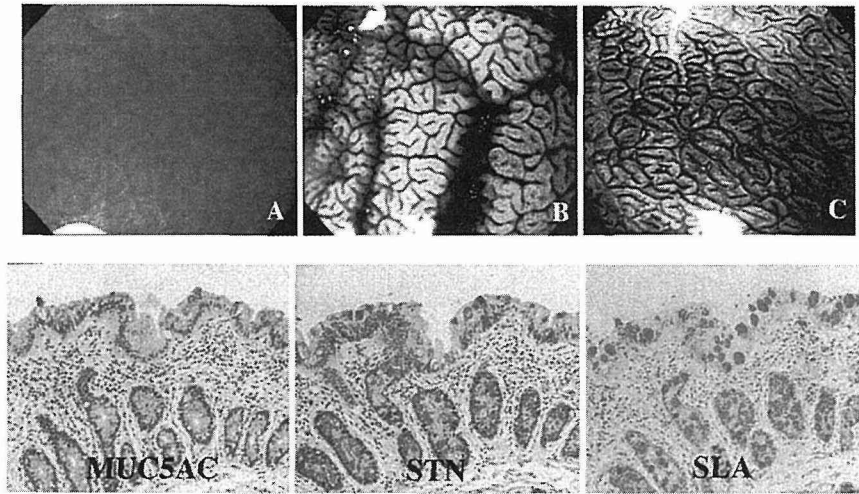


図 4 tubular patternを示すSCEとその粘液形質

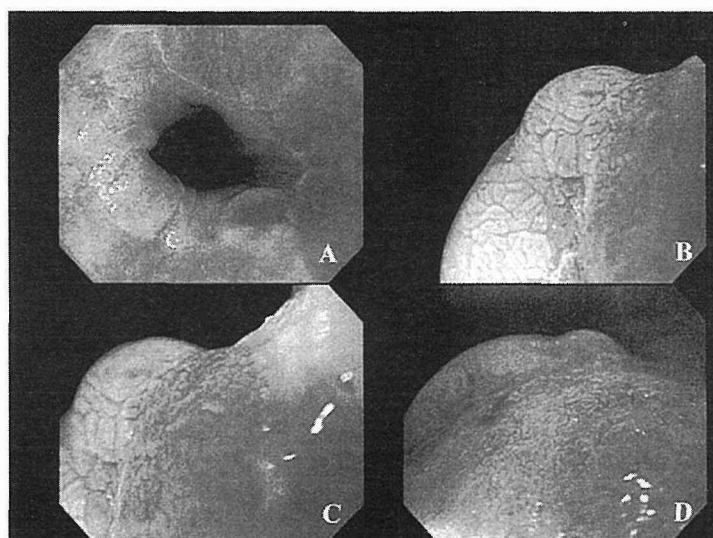
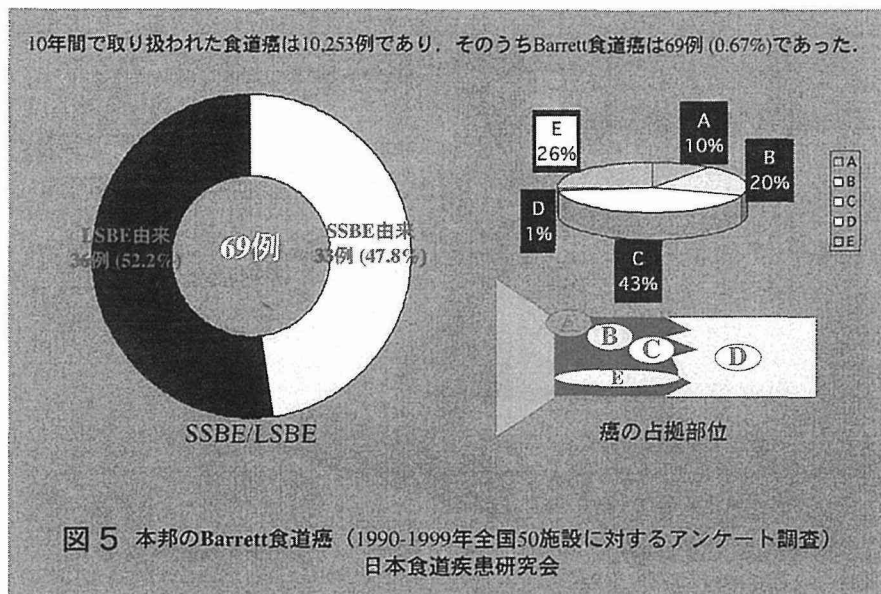


図 6 SSBE由来Barrett癌の酢酸加工像