宮崎医会誌　2021；45：8-16.

内視鏡検診における除菌後胃癌に対するインジゴカルミン色素有用性の検討

尾上　耕治[1)]　吉山　一浩[2)]　宮﨑　貴浩[2)]　山田　浩己[1)]
北村　　亨[1)]　稲倉　琢也[1)]　髙﨑るみ子[1)]　山本雄一郎[1)]
黒岩麻里子[1)]　新川仁奈子[1)]　林　　透[3)]

要約：除菌後胃癌は，表面の一部が非癌上皮で覆われ，癌と非癌が混在し，内視鏡検診において存在診断や質的診断が困難な場合がある。そこで，病変の境界や段差を明瞭化することに有用であるインジゴカルミン色素を使用した場合の内視鏡検診における有用性について検討した。2011～2019年度の当施設内視鏡検診にて発見された胃癌症例のうち除菌後胃癌17症例を対象とし，通常白色光の画像とインジゴカルミン色素使用の画像を対比して，存在診断と質的診断を著効，有効，不変および悪化の４段階評価した。存在診断において著効４例，有効７例，不変５例および悪化１例，質的診断において著効３例，有効10例，不変３例および悪化１例であった。症例別に見ると，段差のないⅡb病変など３例は無効（不変および悪化）であったが，多くの症例（14/17）は存在診断もしくは質的診断にインジゴカルミン色素使用は有用（著効および有効）であった。

〔令和２年９月16日入稿，令和３年３月３日受理〕

はじめに

ピロリ除菌保険適応拡大により，除菌後の検診者が増えそれに伴い除菌後胃癌の症例も増えてきている[1)]。しかし，除菌後胃癌，特に分化型腺癌では，表面の一部が非癌上皮で覆われ，癌と非癌がモザイク状に混在[2)]し，内視鏡検診において存在診断や質的診断が困難な場合がある。そこで，病変の境界や段差を明瞭化することに有用であるインジゴカルミン色素を使用した場合，それらの診断に有用であることが推察される。インジゴカルミン色素を使用した場合の内視鏡検診における有用性について検討した。

対象および方法

2011～2019年度の当施設内視鏡検診にて発見された胃癌32症例のうち除菌後胃癌17症例を対象とした。表１にその詳細を示す。年齢は30～80歳代（中央値と平均値ともに60歳代），男性13例と女性４例，肉眼型はⅡcなどの陥凹型が多く，深達度はSM：１例　M：16例，最大径は６～48mm（平均17mm），組織型は未分化型が２例（低分化腺癌１例と印環細胞癌１例）と分化型15例および病理組織学的に癌と非癌のモザイク状混在を認めたもの７例（すべて高分化腺癌），認めなかった７例および不明３例であった。

内視鏡機種は，GIF-XP260NS，EG-580NWおよびEG-L580NWを使用したが，いずれも経鼻用の細径機種であり，経鼻もしくは経口で行った。前処置として，２%の消泡内容液５ccと炭酸水素ナトリウム１gおよび一包0.5gのプロナーゼMS20,000単位を水80ccに溶解して，飲用して頂いた。インジゴカルミン色素は0.4%溶液を必要に応じて４倍希釈，注射器にて10cc程吸入，鉗子孔より注入し，病巣周辺に撒布した。

当施設で発見された除菌後胃癌17症例の通常白色光の画像とインジゴカルミン色素使用の画像を対比して，存在診断と質的診断を著効，有効，不変お

１）宮崎市郡医師会成人病検診センターＸ線読影委員
２）潤和会記念病院消化器科
３）さがら病院宮崎病理診断科

表１．症例の詳細.

症例	年齢	性	肉眼型	深達度	長径	組織型	モザイク状混在
1	50代	女	Ⅱc	M	14mm	高分化腺癌	あり
2	50代	男	Ⅱc	M	20mm	高分化腺癌	あり
3	60代	男	Ⅱc	M	6mm	高分化腺癌	あり
4	60代	女	Ⅱa+Ⅱc	M	13mm	高分化腺癌	あり
5	70代	男	Ⅱc	M	13mm	高分化腺癌	あり
6	50代	女	Ⅱc	M	17mm	高分化腺癌	あり
7	60代	男	Ⅱc+Ⅱa	M	17mm	高分化腺癌	あり
8	60代	男	Ⅱc	M	48mm	低分化腺癌	なし
9	50代	女	Ⅱb	M	12mm	印環細胞癌	なし
10	70代	男	Ⅱc	M	13mm	中分化腺癌	なし
11	60代	男	Ⅱc+Ⅱa	M	14mm	高分化腺癌	なし
12	70代	男	Ⅱa+Ⅱc	M	27mm	高分化腺癌	なし
13	70代	男	Ⅱa+Ⅱc	M	9mm	中分化腺癌	なし
14	30代	男	Ⅱc	M	42mm	中分化腺癌	なし
15	80代	男	Ⅱa+Ⅱc	SM	10mm	高分化腺癌	不明
16	60代	男	Ⅱc	M	10mm	高分化腺癌	不明
17	70代	男	Ⅱc	M	6mm	高分化腺癌	不明

表２．画像の判定基準.

	存在診断	質的診断
悪化	全く効果が無いか，悪化するもの	全く効果が無いか，悪化するもの
不変	変わらないもの	変わらないもの
有効	見逃し減少効果あり	生検施行率の増加効果あり
著効	見逃し減少効果著明にあり	蚕食像など，癌の可能性がさらに強くなる場合

よび悪化の４段階評価した。画像の判定基準を表２に示す。存在診断においては，全く効果が無いか悪化するものを悪化，変わらないものは不変，注視すればわかっても色素により見逃し減少効果があるものを有効，更にその効果が著明なものを著効とした。また，質的診断においては，全く効果が無いか悪化するものを悪化，変わらないものは不変，生検施行率の増加効果があるものを有効，蚕食像など癌の可能性がさらに強くなる場合を著効とした。なお，画像評価は共著者９人で行い，最多であった評価を採用した。ただし，９人の平均的評価（スコア化しその点数の平均値が意味するもの）が最多と異なるものは平均を追記した。また，４段階評価は煩雑となるため，存在診断と質的診断を総合的に評価し，また４段階評価を有用例と無効例の二分化しても評価した。有用例は存在診断か質的診断にて，有効か著効であり，かつ悪化がないものとした。無効例は存在診断・質的診断ともに不変もしくはいずれかに悪化があるものとした。

なお，本研究は宮崎市郡医師会病院倫理委員会にて審査を受けた（申請番号2020-3）。

結　　果

存在診断における評価結果を表３に示す。読影医によりバラつきがあるが，９人のうち最多であった評価を採用した。最多評価と平均的評価が異なる場合は（　）内に平均を追記した。著効４例，有効７例，不変５例および悪化１例であった。なお，平均

表３．存在診断における評価結果.

読影医	A	B	C	D	E	F	G	H	I	最多	（平均）
症例１	著効	著効	有効	有効	有効	不変	著効	著効	著効	著効	（有効）
2	不変	不変	不変	悪化	不変	不変	不変	不変	不変	不変	
3	不変	不変	不変	有効	不変	不変	不変	不変	不変	不変	
4	有効	有効	不変	不変	有効	有効	有効	不変	有効	有効	
5	不変	不変	不変	不変	不変	不変	有効	不変	不変	不変	
6	著効	著効	有効	有効	著効	有効	有効	有効	著効	有効	
7	著効	著効	有効	有効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	
8	有効	有効	不変	不変	有効	不変	有効	有効	有効	有効	
9	悪化	悪化	悪化	悪化	不変	不変	悪化	不変	悪化	悪化	
10	有効	著効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	
11	有効	有効	不変	有効	不変	有効	有効	有効	有効	有効	
12	有効	有効	不変	不変	有効	有効	有効	有効	有効	有効	
13	有効	有効	不変	不変	有効	有効	有効	不変	有効	有効	
14	不変	不変	不変	不変	不変	不変	不変	不変	不変	不変	
15	著効	著効	著効	有効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	
16	著効	著効	不変	不変	著効	有効	有効	著効	著効	著効	（有効）
17	不変	不変	不変	有効	不変	不変	不変	不変	不変	不変	

表４．質的診断における評価結果.

読影医	A	B	C	D	E	F	G	H	I	最多	（平均）
症例１	有効	有効	有効	有効	著効	有効	有効	著効	有効	有効	
2	有効	有効	不変	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	
3	不変	不変	不変	有効	有効	不変	不変	不変	不変	不変	
4	有効	有効	不変	有効	有効	有効	著効	有効	有効	有効	
5	有効	有効	有効	有効	有効	有効	著効	有効	有効	有効	
6	著効	著効	有効	著効	著効	有効	著効	著効	著効	著効	
7	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	
8	有効	有効	有効	著効	著効	有効	有効	有効	有効	有効	
9	悪化	悪化	不変	悪化	不変	不変	有効	悪化	悪化	悪化	（不変）
10	有効	有効	有効	著効	有効	有効	著効	有効	有効	有効	
11	有効	有効	不変	有効	不変	有効	有効	有効	不変	有効	
12	著効	有効	不変	有効	著効	有効	著効	著効	著効	著効	（有効）
13	有効	有効	有効	有効	著効	有効	著効	有効	有効	有効	
14	有効	有効	有効	有効	有効	有効	著効	有効	有効	有効	
15	有効	有効	有効	有効	有効	有効	著効	有効	有効	有効	
16	著効	有効	不変	不変	著効	有効	著効	不変	不変	不変	（有効）
17	不変	不変	不変	有効	不変	不変	不変	不変	不変	不変	

的評価は，著効２例，有効９例，不変５例および悪化１例であった。

質的診断における評価結果を表４に示す。著効３例，有効10例，不変３例および悪化１例であった。

なお，平均的評価は，著効２例，有効12例，不変３例および悪化０例であった。

除菌後胃癌17例における存在診断および質的診断結果を表５に示す。症例No.３，９及び17の３症

例は存在診断と質的診断ともに，不変か悪化であり，無効と判断した。それ以外の14症例は存在診断か質的診断が有効か著効でありまた悪化もなく，有用症例と判断した。

読影医別にみた総合評価を表６に示す。煩雑となるため，存在診断と質的診断を総合的に評価し，また４段階評価を有用例と無効例の二分化した。有用例は存在診断か質的診断にて，有効か著効であり，かつ悪化がないものとした。無効例は存在診断・質的診断ともに不変もしくはいずれかに悪化があるものとした。読影医Ｃ以外は皆，無効３症例で有用14症例であった。読影医Ｃも過半数の９症例は有用であった。

表５. 除菌後胃癌17例における存在診断および質的診断結果.

症例No.	存在診断（平均）	質的診断（平均）
1	著効（有効）	有効
2	不変	有効
3	不変	不変
4	有効	有効
5	不変	有効
6	有効	著効
7	著効	著効
8	有効	有効
9	悪化	悪化（不変）
10	有効	有効
11	有効	有効
12	有効	著効（有効）
13	有効	有効
14	不変	有効
15	著効	有効
16	著効（有効）	不変（有効）
17	不変	不変

表６. 読影医別にみた総合評価.

評 価 医	A	B	C	D	E	F	G	H	I
有用例数	14	14	9	14	14	14	14	14	14
無効例数	3	3	8	3	3	3	3	3	3

有用例：存在診断か質的診断にて，有効か著効であり，かつ悪化がないもの

無効例：存在診断・質的診断ともに不変もしくはいずれかに悪化があるもの

以下，症例を供覧する。

〔症例６（Fig.１）〕50歳代，女性。存在診断有効・質的診断著効例。１年前除菌，深達度M，長径17mm，高分化腺癌，モザイク状混在あり。Fig.1a：通常白色光にて，体部後壁に発赤に囲まれた褪色域あり。更にその内部に淡い発赤あり。Fig.1b：インジゴカルミン色素像にて，淡い発赤部に対応するように不整な陥凹を認める。Fig.1cとFig.1d：病理組織学的に表層を非癌上皮が覆い，癌と非癌部がモザイク状に混在。

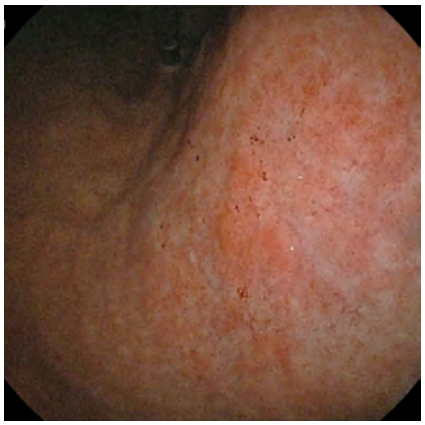

Fig.1a：通常白色光

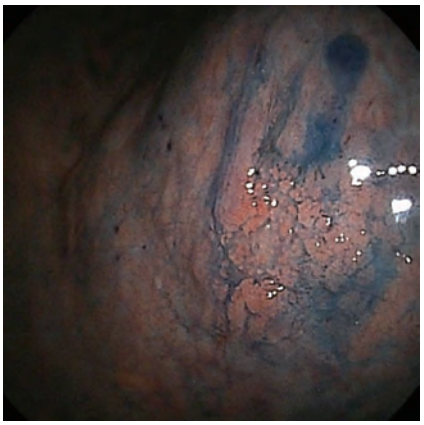

Fig.1b：インジゴカルミン色素像

【Fig.１（症例６）】50歳代，女性．存在診断有効・質的診断著効例．１年前除菌，深達度M，長径17mm，高分化腺癌，モザイク状混在あり．
Fig.1a：通常白色光にて，体部後壁に発赤に囲まれた褪色域あり．更にその内部に淡い発赤あり．
Fig.1b：インジゴカルミン色素像にて，淡い発赤部に対応するように不整な陥凹を認める．

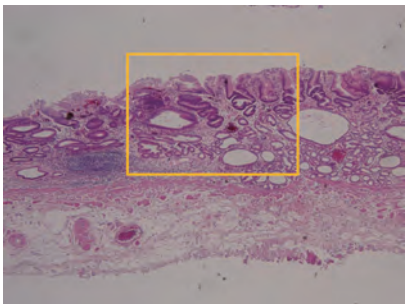

Fig.1c

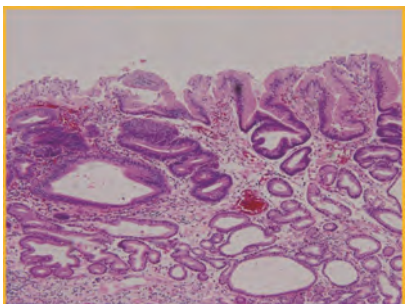

Fig.1d

【Fig.１（症例６）の病理組織像】弱拡大（Fig.1c）と中拡大（Fig.1d）像．病理組織学的に表層をがんと非がん部がモザイク状に混在．

〔症例7（Fig. 2）〕60歳代，男性。存在診断著効，質的診断著効例。3年前除菌，深達度M，長径17mm，高分化腺癌，モザイク状混在あり。Fig.2a：通常白色光にて，体部前壁に粘液と鑑別困難な領域とその周辺に境界不明瞭な発赤を認める。Fig.2b：インジゴカルミン色素にて，境界明瞭な蚕食像を伴った陥凹性病変を認める。陥凹内部はピンク色の扁平隆起あり。Fig.2cとFig.2d：同病理像。表層を非癌上皮が覆い，癌と非癌部がモザイク状に混在。

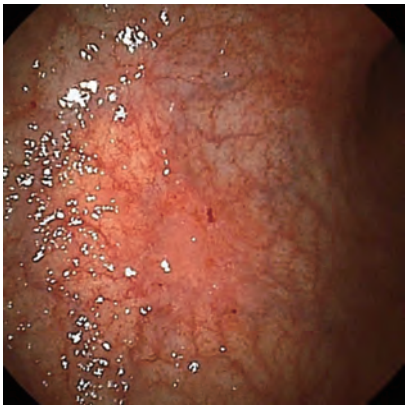

Fig.2a：通常白色光

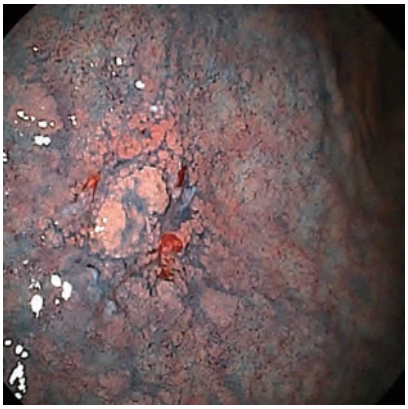

Fig.2b：インジゴカルミン色素像

【Fig. 2（症例７）】60歳代，男性．存在診断著効，質的診断著効例．3年前除菌，深達度M，長径17mm，高分化腺癌．モザイク状混在あり．
Fig.2a：通常白色光にて，体部前壁に粘液と鑑別困難な領域とその周辺に境界不明瞭な発赤を認める．
Fig.2b：インジゴカルミン色素にて，境界明瞭な蚕食像を伴った陥凹性病変を認める．陥凹内部はピンク色の扁平隆起あり．

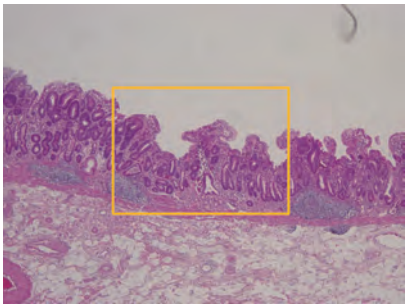

Fig.2c

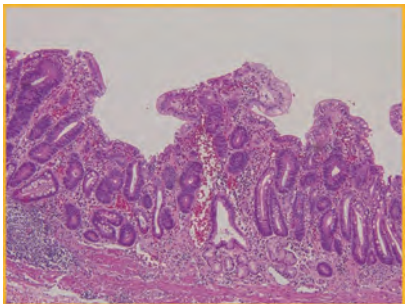

Fig.2d

【Fig. 2（症例７）の病理組織像】弱拡大（Fig.2c）と中拡大（Fig.2d）像．表層にがんと非がん部がモザイク状に混在．

〔症例14（Fig.３）〕30歳代，男性。存在診断不変，質的診断有効例。２年前除菌，深達度M，長径42mm，中分化腺癌（一部低分化腺癌あり），モザイク状混在なし。Fig.3a：通常白色光にて，体部後壁に良性・悪性鑑別困難な地図状発赤を認める。Fig.3b：存在診断は不変である。色素により辺縁は整ではあるが断崖上で陥凹内面は不整となり，質的診断にて悪性が疑われる。

Fig.3a：通常白色光

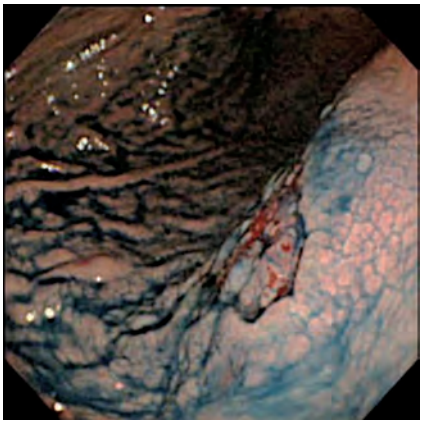

Fig.3b：インジゴカルミン色素像

【Fig.３（症例14）】30歳代，男性．存在診断不変，質的診断有効例．２年前除菌，深達度M，長径42mm，中分化腺癌（一部低分化腺癌あり），モザイク状混在なし．
Fig.3a：通常白色光にて，体部後壁に地図状発赤を認める．
Fig.3b：存在診断は不変である．辺縁は整であるが，断崖上で陥凹内面は不整．

〔症例9（Fig.４）〕50歳代，女性。悪化例。４年前除菌，深達度M，12× 9 mm，印環細胞癌，モザイク状混在なし。Fig.4a：通常白色光にて，体部前壁に蝶形の白色調Ⅱb様病変あり。Fig.4b：存在診断・質的診断ともに困難。

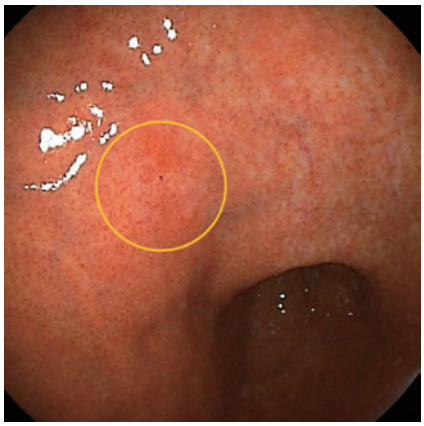

Fig.4a：通常白色光

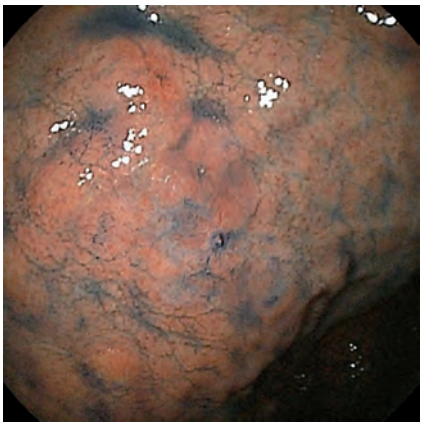

Fig.4b：インジゴカルミン色素像

【Fig.４（症例９）】50歳代，女性．悪化例．４年前除菌，深達度M，12× 9 mm，印環細胞癌，モザイク状混在なし．
Fig.4a：通常白色光にて，体部前壁に蝶形の白色調Ⅱb様病変あり．
Fig.4b：存在診断・質的診断ともに困難．

〔症例17（Fig.５）〕70歳代，男性。不変症例。２年前除菌，噴門部，深達度M，長径６mm，高分化腺癌，モザイク状混在不明。Fig.5a：通常白色光にて，噴門部に白苔を伴ったわずかな発赤あり。Fig.5b：存在診断と質的診断ともに色素による効果なし。

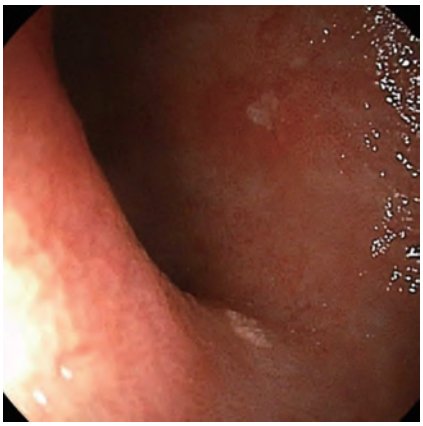

Fig.5a：通常白色光

Fig.5b：インジゴカルミン色素像

【Fig.５（症例17）】70歳代，男性．不変症例．２年前除菌，噴門部，深達度M，長径６mm，高分化腺癌，モザイク状混在不明．
Fig.5a：通常白色光にて，噴門部に白苔を伴ったわずかな発赤あり．
Fig.5b：存在診断と質的診断ともに色素による効果なし．

考　　察

除菌後胃癌は，「除菌後に新たに発生する胃癌」と「除菌前にも存在したが除菌後に発見された胃癌」と二つの意味がある[3]が，本研究では後者の除菌後に発見された胃癌という解釈をした。鎌田ら[1]は「除菌による胃癌の予防が期待されているが，その一方で除菌後に胃癌が発見される症例も臨床上少なくない」と報告している。我々の除菌後胃癌の症例は，2011～2015年までの５年間に３例（受診者総数5,601人，発見率0.05%），2016～2019年までの４年間に14例（受診者総数6,180人，発見率0.23%）と最近増えてきている（Fisherの直接法にてP＜0.05）。一方，後藤田ら[4]は，「*Helicobacter pylori*除菌が胃上皮性腫瘍に対して影響を及ぼす」と報告した。さらに，除菌後胃癌は発見困難な場合があるとの報告を見るようになった。伊藤ら[5]は「除菌前後で内視鏡的には形態学的変化が生じて癌の範囲が不明瞭になり，病理学的には癌の上に非癌上皮が覆っていた。」と報告した。その後，小林ら[6]，八木ら[2]によりNBI（narrow band imaging）併用拡大内視鏡の報告が続き，八木らは「病理組織像は表層を非癌上皮が覆い，胃癌腺管と非癌上皮がモザイクに混在する」ことを指摘した。しかし，拡大内視鏡を使用することは，「鎮静薬・鎮痛薬の使用は望ましくない」とする内視鏡検診[7]では受診者の負担が大きく不向きである。そこで，細径の内視鏡を用いて，病変の境界や段差を明瞭化することに有用であるインジゴカルミン色素を使用することが浮上する。

評価結果に関して，存在診断において，著効４例，有効７例，不変５例および悪化１例と著効と有効例が不変と悪化例より多く，インジゴカルミン色素使用が有用であることが示唆された。質的診断においても，著効３例，有効10例，不変３例および悪化１例と著効・有効例が不変・悪化例より多く，インジゴカルミン色素使用が有用であることが示唆された。

除菌後胃癌17例における存在診断と質的診断結果（表５）において，症例No.３，９及び17の３症例が無効と思われた。症例３（供覧なし）は色素を使わなくても存在診断と質的診断が容易だったためと考えられた。症例９は段差のないⅡb病変であるため，色素が無効であることは理にかなっている。症例17は噴門部にあり深吸気時にしか観察できなかった。画像が鮮明に描出できなかったことに起因すると考えられた。

読影医別にみた総合評価において，ほとんどの読影医は無効例数が３例と少なく，インジゴカルミン色素使用は有用と考えられる。

よって，存在診断と質的診断，症例別および読影医別に検討したが，いずれの評価もインジゴカルミン色素使用が有用であることを示唆していた。

なお，インジゴカルミン色素コントラスト法とは，色素液の陥凹面へのたまり現象を応用して凹凸を強調させるコントラスト法であるが，津田ら[8)]が1961年に報告したのが最初である。1972年に井田ら[9)]は色素撒布とタンパク分解酵素を併用するとその効果がさらに明瞭化することを報告し，現在にいたっている。最近では酢酸と併用し「色素内視鏡による形態のコントラストの強調効果に加えて，酢酸を加えることで色調変化の上乗せ効果が得られる」との報告[10)]もある。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文　献

1）鎌田智有，春間　賢，井上和彦，他．除菌後胃癌の臨床的特徴．胃と腸 2016；51 (6)：750-8.

2）八木一芳，味岡洋一．胃の拡大内視鏡診断．医学書院，東京，2014；76.

3）八木一芳．除菌後発見胃癌の形態学的特徴を検討する意義．胃と腸 2016；51 (6)：739-41.

4）Gotoda T, Saito D, Kondo D, et al. Endoscopic and histological reversibility of gastric adenoma after eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 1999；34：91-6.

5）Ito M, Tanaka S, Takata S, et al. Morphological changes in human gastric tumors after eradication therapy of *Helicobacter pylori* in a short-term follow-up. Aliment Pharmacol Ther 2005；21：559-66.

6）Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, et al. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter Pylori* eradication. J Gastroenterology 2013；48：1332-42.

7）成澤林太郎，芳野純治，細川　治，他．対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル．日消化がん検診誌 2015；53.

8）津田靖彦，青木誠孝，金井武彦，他．特殊な方法による胃微細病変の観察．Gastroenterological Endoscopy 1966；8：412.

9）井田和徳，川合啓市，郡　大裕，他．胃内視鏡検査における色素撒布法の応用－第１報基礎的検討－，Gastroenterological Endoscopy 1972；14 (2)：261-6.

10）八木一芳，水野研一，中村厚夫，他．内視鏡による早期胃癌の0-Ⅱb進展範囲診断 酢酸拡大内視鏡検査の立場から　胃と腸 2010；45：60-70.

A study of using indigo-carmine dye spraying to endoscopic screening for detecting gastric cancers after eradication therapy for *Helicobacter pylori*.

Koji Onoe[1)], Kazuhiro Yoshiyama[2)], Takahiro Miyazaki[2)], Hiroki Yamada[1)]
Tohru Kitamura[1)], Takuya Inakura[1)], Rumiko Takasaki[1)], Yuichiro Yamamoto[1)]
Mariko Kuroiwa[1)], Ninako Shinkawa[1)], Tohru Hayashi[3)]

[1]Cancer Screening Committee of Multi-phased Health Screening Center of Miyazaki Districts Medical Association
[2]Department of Gastroenterology, Junwakai Memorial Hospital
[3]Department of Pathology, Sagara Hospital Miyazaki

Abstract

Post-disinfection gastric cancer may have a mixture of cancer and non-cancer, with part of the surface covered with a non-cancerous epithelium, which may make it difficult to diagnose presence or qualitatively in endoscopic examinations. Therefore, the usefulness in endoscopic examination when indigo carmine dye spraying which is useful for clearing the boundary and step of the lesion was examined. For 17 cases of post-disinfection gastric cancer found in the facility endoscopic examination in fiscal 2011-2019, the present diagnosis and qualitative diagnosis were evaluated in 4 stages of remarkable efficacy, efficacy, invariant and deterioration by comparing the image of normal white light with the image of indigo carmine pigment use. There were 4 cases of remarkable efficacy, 7 cases of efficacy, 5 cases of invariants and 1 case of deterioration in the existence diagnosis, 3 cases of remarkable effect in qualitative diagnosis, 10 cases of effectiveness, 3 cases of invariant and 1 case of deterioration. Looking at each case, 3 cases, such as II b lesions without steps, were invalid (unchangeable and worsening), but in many cases (14/17) the use of indigo carmine dye spraying was useful (effective and effective) for presence diagnosis or qualitative diagnosis.

Key words：Gastro-endoscopic screening, *Helicobacter Pylori*, Contrast method of using indigo carmine dye spraying