

ブリリアントブルーを用いた色素内視鏡検査 による胃粘膜病変の臨床的研究

第 1 編

胃粘膜病変の色素内視鏡所見に関する臨床的検討

岡山大学医学部第2内科（主任：木村郁郎教授）

依 光 幸 夫

（昭和60年5月14日受稿）

Key words : 胃癌, 色素内視鏡検査,
ブリリアントブルー

緒 言

わが国では胃癌の死亡率が高く、その対策として、古くから胃癌の早期発見、早期外科的療法が提唱されてきた。こうした胃癌の社会的ないし医学的特殊性から、わが国においては胃カメラに始まる胃癌の内視鏡診断学が発達し、新しい内視鏡機器の開発と呼応して独自の進歩を遂げた。すなわち、1963年には国産のファイバーガストロスコープ、1964年には生検用ファイバースコープ等の開発があって、胃粘膜病変の観察、記録、生検が可能となり、この時期すでに現在の精巧にして簡便な機能を備えた胃内視鏡の原型が完成されたと考えられる。

内視鏡の発達と共に、胃癌診断学は、Mallory¹⁾の発表以来注目されていた胃粘膜内癌、さらに進んで、より微小な胃癌の診断へと発展し、1969年には暫定的ながら、長径10mm以下の癌が「微小胃癌」と定義され、さらに1978年以後は長径5mm以下を「微小」とする考え方も現れ、胃癌診断学の方向はより微小な癌をいかにして正しく診断するかに向かっている。

一方、1962年「早期胃癌」の概念とその肉眼分類が定められたが、当時は概念的な型にすぎなかった表面平坦型早期胃癌（IIb）も、現在では内視鏡的にわずかな色調の変化、表面の粗粒化や緻密化、出血等に注目して生検することに

より、術前に診断された症例が報告されるようになったものの、いまだその診断成果は満足できるものではない。

胃癌内視鏡診断の歴史の中で、色素剤の応用が着目され、1966年津田²⁾はメチレンブルーなどの色素を用いて色素剤散布法を発表したが、色素を用いた内視鏡検査がひろく応用されるためには、前処置による胃粘膜表面の粘液処理に問題があった。1971年、井田ら³⁾は蛋白分解酵素プロナーゼを用いることにより、粘液処理の問題を解決し、これにより色素内視鏡検査の基礎が固められた。色素剤としては、インジゴカルミン、エバンスブルー（以上コントラスト法）、メチレンブルー、トルイジンブルー（以上染色法）、アズールA（粘液染色法）、コンゴーレッド（反応法）、アクリシンオレンジ、フルオレスチン（以上蛍光色素法）などが次々と発表され、慢性胃炎の進展度、胃粘膜の機能（とくに酸分泌）、あるいは胃癌の局在および浸潤範囲の決定など、それぞれの目的に応じて用いられるようになつた。

筆者が用いた色素剤ブリリアントブルー・FCF（以下ブリリアントブルーあるいはBBと省略する）は、色素内視鏡の歴史の中で今まで用いられていない新しい色素剤である。筆者はこの色素を用いて方法論的にも新しい色素内視鏡検査法、すなわちブリリアントブルー法（以下BB

法と略す)を考案しようと試みた。以下、その概要について記述する。

対象と方法

1. 対象

A. 胃癌

1977年1月から1978年12月までに後述のBB法で胃内視鏡検査を行い、外科的手術による切除標本について十分な病理組織学的検索が行われた60症例、67病変を対象とした。その中に、5病巣進行多発癌1例、2病巣進行多発癌1例、2病巣早期多発癌2例が含まれている。深達度mの病変は20病変(Table 1), smは18病変(Table 2), そして進行癌は29病変(Table 3)であった。Borrmann I, IV型は対象から除外した。

B. 胃潰瘍

1977年1月から1978年12月までにBB法による色素内視鏡検査を行った良性潰瘍182例(検査回数226回)を対象とした。そのうち活動期(A)及び治癒過程期(H)潰瘍は79例、瘢痕期(S)潰瘍(潰瘍瘢痕)は103例であった。多発潰瘍症例については、もっとも活動性のある1病巣のみを対象とし、潰瘍の病期分類は崎田⁴⁾の分類に従った。対象とした胃潰瘍症例は、各時相における症例数と検査回数が一読できるようにTable 4にまとめた。全ての症例は通常内視鏡検査を含む経過観察中に少なくとも一度は生検を施行し、癌の存在を否定した。また、BB法で観察した後に外科的切除を行い、組織学的検索が行われた良性潰瘍は4症例4病変であった。

C. 胃良性びらん

1978年1月から8月までの期間に、BB法で色素内視鏡検査を行った80症例300病変を対象とし、各病変に対してびらん部の狙撃生検を施行し組織学的検索を行った。

2. 方法

A. 色素剤ブリリアントブルーの化学構造とその特性

BBはうすい水溶液で青色を呈し、わが国では食用青色1号として食品への添加が認められており⁵⁾、化学名は disodium salt of 4-[4-(N-ethyl-m-sulfobenzylamino)-phenyl]-[2-sulfonumphenyl]-methylen]-[1-(N-ethyl-N-

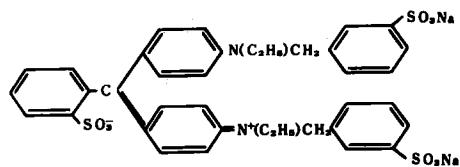


Figure 1. Chemical structure of Brilliant Blue^{5),6)}.

m-sulfobenzyl)-△^{2,5}-cyclo-hexadienimine]で、Figure 1の構造式を有する^{5),6)}。1953年、WillheimとIvy⁷⁾はこの色素に発癌性がないことを報告しており、1969年Food and Agriculture Organization (WHO)の食品添加物専門委員会で、人に対するAcceptable Daily Intake (ADI)は無条件で0~12.5 mg/kgと定められた⁸⁾。BBは消化管からほとんど吸収されず⁶⁾、水溶液は酸、アルカリに対して安定である。1回の内視鏡検査に使用されるBBの量を100~200 mgとすれば、この量は成人のADIに達しない。

B. 観察に適した色素液の濃度の検討

Table 7の前処置法に従い、BB混合液120 ml中に含まれるBB量を25, 50, 100, 200, 400, 800 mgと変化させて前処置を施した後、おのおのの濃度について少なくとも5例の非癌症例を対象として、内視鏡による観察と記録をTable 5の第1~4項目を基準として検討した。

次に癌症例について、BB 100 mg使用群(54病変)とBB 200 mg使用群(13病変)とをTable 5の第1および第5項目を基準として比較検討した。

C. 色素液の色調における水素イオン濃度の影響

BBのうすい水溶液は青色を呈するが、塩酸添加でpH 1においてBB水溶液(以下BB液)は緑色を呈する⁵⁾。いま、0.05% BB液において、塩酸を用いて水素イオン濃度を段階的に上昇させると、10 mEq/l以下では溶液の色は青色であるが、30 mEq/lでやや緑色を帯び始め、40 mEq/lで青緑色となり、70 mEq/l以上では明るい緑色を呈した(Figure 6)。この性質が内視鏡観察下においても認められるかどうかを検討する目的で、Table 7の前処置法における第1項目のButropium bromide注射を省略しBB量200 mgを用いて38症例を対象として色素内視鏡

検査を行い、胃粘膜面の色素液の色調を検討した。観察器種としてはGTF-S₂を用いた。また、同じ症例を対象として、最高酸度(MA)および最高酸分泌量(MAO)を、一部の症例について空腹時血清ガストリン値を測定した。対象38症例の内訳は、早期胃癌2、進行胃癌9、胃潰瘍18、慢性胃炎8、平滑筋肉腫1であった。

D. 前処置液の保存液の調製

蒸溜水を用いて、1.0% BB水溶液500mlを作り、これを加熱滅菌し約4°Cに冷蔵保存する。BBは水に易溶性で、1.0%液の調製は容易であり、この溶液は長期保存によって変色しない。

E. 前処置液の調製と前処置法

検査日の朝、Table 6に示した組成の前処置液(BB混合液)を調製する。すなわち、前述の1.0%BB保存液10mlに蒸溜水100mlを加え、さらにdimethylpolysiloxane(ガスコン・ドロップ®)10ml、重曹1.2g、そして乳鉢ですりつぶしたエンピナース®2カプセル分の粉末を加えてよくかきませる。前処置開始までにBB混合液を約37°Cに温めておき、Table 7の手順に従って前処置を行い、内視鏡はオリンパスGTF型、GF型、あるいはGIF型を用いた。

F. 間接法と直接法の比較検討

上述の方法(Table 7)はいわゆる間接法に属するが、これに対し、直接法においてはBB無

添加の前処置液で型の如く前処置を行い、まず通常内視鏡観察を行ったのち、鉗子口より撒布用カニューレを挿入し、0.05% BB液を直視下で撒布した。直接法と間接法の優劣を比較する目的で、直接法で観察した早期胃癌4、進行胃癌6、胃潰瘍25、十二指腸潰瘍5、胃ポリープ6、良性びらん22、慢性胃炎11、胃粘膜下腫瘍1、正常3の合計83例と、同時期(1978年)に間接法で観察した136例とをTable 5の5項目を基準として比較検討した。観察器種は両群共にGIF-P₂を用いた。

G. 対象病変の内視鏡所見の検討

BB混合液で型の如く前処置を行った後内視鏡で胃粘膜表面を観察すると、青色の色素液が比較的強く着色している部分とこれに反し色素液による着色を欠いている発赤部分とが認められ、この2つの両極端に加えて、その中間の様々な程度の淡い着色部分が観察された。生検組織診断を併用した通常内視鏡検査によって正常であることが確認された胃粘膜における着色は淡い中間調の着色であったので、病巣の色調としては着色の両極端をとりあげ、「発赤」と「青色」の2つの対照的な色に単純化して病巣の色調分類を試みた。

H. 内視鏡所見と病理標本像との対比検討

対象胃癌症例のすべてについて、早期癌につ

Table 1. Twenty lesions of early gastric cancer confined to mucosal layer

病変	氏名	年齢	性別	肉眼型	大きさ(mm)	組織型	病理組織番号
1	A.M.	39	♂	IIc	43×12	por	B N 22055
2	A.M.	39	♂	IIc	16×8	sig	B N 22056
3	A.M.	39	♂	IIc	5×3	sig	B N 22056
4	A.M.	39	♂	IIc	33×26	por	B N 22056
5	I.S.	43	♂	IIc	25×11	tub ₂	B N 22642
6	M.A.	61	♂	IIc	11×10		B N 23358
7	T.M.	43	♀	IIa	28×25	pap	B N 24015
8	Y.T.	48	♂	IIc	42×24	sig	B N 24016
9	T.T.	60	♂	IIb	6×9	tub ₁	B N 24870
10	E.Y.	54	♂	IIc	18×11	tub ₁	B N 25091
11	T.N.	55	♂	IIc	2.5×5	tub ₁	B N 25582
12	E.H.	66	♂	IIc+IIa+IIb	85×50	tub ₁	B N 25797
13	E.S.	50	♀	IIc	12×5	tub ₂	B N 26169
14	K.H.	75	♂	IIc+IIb	16×16	tub ₁	B N 26290
15	K.M.	45	♂	IIc	6×8	tub ₁	B N 27392
16	H.O.	56	♀	IIc	35×40	por	B N 27565
17	S.F.	68	♂	IIc	17×9	tub ₁	B N 27564
18	H.M.	45	♂	IIc	9×11	tub ₁	B N 28289
19	M.K.	38	♂	IIc	16×22	por	B N 28744
20	R.H.	38	♀	IIc+III	20×29	por	B N 28952

Table 2. Eighteen lesions of early gastric cancer with submucosal infiltration

病変	氏名	年齢	性別	肉眼型	大きさ(mm)	組織型	病理組織番号
21	S.Y.	57	♂	IIa+IIc	29×18	tub ₁	B N 22866
22	N.O.	61	♂	III+IIc	18×10	tub ₁	B N 23668
23	S.H.	63	♂	IIc+IIa	36×33	tub ₁	B N 23661
24	H.N.	44	♂	IIa	77×60	tub ₁	B N 23946
25	K.N.	42	♂	IIc	80×20	por	B N 23856
26	A.T.	59	♂	IIc	28×10	tub ₁	B N 24094
27	N.K.	66	♀	IIa+IIc	24×12	tub ₁	B N 24765
28	T.N.	55	♂	IIc	11×40	por	B N 25582
29	M.U.	47	♂	IIc+IIb	45×22	por	B N 25924
30	S.N.	70	♂	IIc+III	25×28	por	B N 26040
31	K.M.	38	♂	IIc	45×50	por	B N 27147
32	F.M.	57	♂	IIc+III+IIb	75×67	tub ₁	B N 27879
33	T.O.	61	♂	IIc	8×8	tub ₁	B N 28131
34	S.F.	68	♂	IIa+IIc+IIb	80×63	tub ₁	B N 27564
35	T.U.	45	♂	IIa+IIc	24×38	tub ₁	B N 28552
36	I.S.	53	♂	IIc+IIb	35×100	tub ₁	B N 28553
37	T.T.	71	♂	IIa+IIc	23×35	tub ₁	B N 28873
38	Y.T.	72	♂	I+IIa	53×80	pap	B N 28693

いては癌巣を含む5 mm間隔の組織ブロックを作製し、進行癌に関しては原則として中心部を通る一割ブロックをつくり、随伴IIbに対しては早期癌に準じて組織ブロックを作製した。良性潰瘍に関しては原則として中心を通る一割ブロックを作製し、必要に応じて組織ブロックを追加作製した。切除材料は10%ホルマリンで、生検材料は10%中性ホルマリンで固定し型の如く包埋しHaematoxylin-Eosin重染色を施した。

早期癌のうち、長径20 mm以下の13病変と長径は20 mmを越すが比較的小型で単純な形態を備えた10病変（病変1, 7, 8, 19, 20, 21, 27, 28, 35, 37）の合計23病変を対象として、癌巣のひろがりを内視鏡像、切除胃固定標本の肉眼像（以下単に肉眼像）および組織像とについて対比検討を行った。この際、病変9を除く22病変に関しては、癌巣形態の特徴をとらえた代表的な1個の組織切片上の凹凸を目印として、癌巣外縁についてのみ肉眼像と組織像との対比を行い、組織切片上で肉眼的範囲と組織学的浸潤範囲と

Table 3. Twenty-nine lesions of advanced gastric cancer

病変	氏名	年齢	性別	肉眼型	組織型	深達度	病理組織番号
39	H.N.	74	♂	Borr.III	tub ₁	se	B N21466
40	A.M.	39	♂	IIc類進	por	pm	B N22056
41	K.O.	54	♂	Borr.III	pap	se	B N21944
42	R.S.	57	♀	Borr.III	tub ₁	se	B N22000
43	R.M.	32	♀	IIc類進	por	se	B N22504
44	I.K.	58	♂	Borr.III	por	se	B N22568
45	F.K.	47	♂	III+IIc類進	por	ss	B N23468
46	Y.M.	50	♂	Borr.III	por	ss	B N23098
47	F.S.	63	♀	Borr.III	por	se	B N23238
48	M.H.	75	♂	Borr.III	tub ₁	se	B N23662
49	H.K.	61	♀	Borr.III	tub ₁	se	B N23658
50	K.T.	45	♀	III+IIc類進	por	se	B N24216
51	T.N.	50	♀	III+IIc類進	tub ₂	ss	B N24484
52	T.Y.	70	♀	Borr.II	pap	se	B N25585
53	S.S.	24	♂	Borr.III	por	se	B N24769
54	F.N.	59	♀	IIc類進	por	pm	B N25089
55	K.U.	62	♂	Borr.II	por	pm	B N25383
56	M.U.	62	♂	Borr.III	por	pm	B N25455
57	I.Y.	65	♂	Borr.III	tub ₂	se	B N27148
58	K.F.	67	♀	Borr.II	pap	se	B N27233
59	A.F.	74	♂	Borr.III	tub ₁	ss	B N27231
60	Y.T.	49	♀	Borr.III	tub ₂	se	B N27653
61	S.F.	63	♂	IIc類進	por	se	B N27655
62	T.O.	61	♂	IIc類進	tub ₁	se	B N28131
63	K.S.	42	♀	Borr.III	por	se	B N27489
64	R.W.	42	♂	Borr.III	muc	se	B N28224
65	Z.N.	41	♂	IIc類進	tub ₂	ss	B N28158
66	K.U.	71	♂	Borr.III	por	pm	B N28743
67	A.T.	29	♂	IIc類進	por	se	B N28470

の差が1 mm以内であれば「一致」とし、1 mmを越える場合には「不一致」と判定した。病変9（IIb）に関しては、癌巣を含む組織ブロックを脱パラフィン親水しこれを0.02%メチレンブルー水溶液で3分間染色した後、粘膜表面と断面を実体顕微鏡下で観察し病変の範囲を決定した。

Table 7の前処置を行った内視鏡検査において、強い発赤を示した境界鮮明な領域および青色着色を示した点状病変に対しては内視鏡下に狙撃生検を施行した。すなわち、前者に対しては発赤境界部を生検し、生検材料における癌の有無を組織学的に検索し、後者に対しては青色点を狙って生検し次の3項目について組織学的検索を行った。一方、胃粘膜を無作為に生検しこれを対照とした。

- ① 若い再生上皮の存在
 - ② 円形細胞を主体とする白血球の局所集積
 - ③ 粘膜筋板平滑筋線維の増生
- ①②③の3項目はKonjetzny⁹⁾の堤尖びらんに関する記載内容に従って、生検材料におけるびらんの診断項目として筆者が独自に採用したものである。

Table 4. The number of patients and fiber-gastroscopic examinations classified according to the stages of gastric ulcer

病期分類 症例数と検査回数 内視鏡検査回数	活動期(A)		治癒過程期(H)		瘢痕期(S)	
	1回	2回	症例数	検査回数	症例数	検査回数
1回	22	> 22	32	> 32	90	> 90
2回	12	> 13	-	> 2	-	> 9*
			9	> 12	12	> 6 > 24
3回	2	> 2	-	> 1	-	> 3
			1	> 2	1	> 1
4回	0	-	1	> 2	0	> 2
症例数	36	-	43	-	103	182例
内視鏡検査回数	-	37	-	51	138	226回

*うち1例のみ、瘢痕から活動期潰瘍が発生している(S→A)

Table 5. Items for the evaluation of validity of chromo-endoscopy

- (1) 観察視野の明るさ
- (2) 腺境界の識別
- (3) 胃小区の観察
- (4) 色素液を透してみた粘膜表面の観察
(血管透見像をも含む)
- (5) 撮影記録状態(色調の再現性と病変の記録性)

Table 6. Constituents of the Brilliant-Blue solution

ブリリアントブルー	100mg
エンピナース®	2 カプセル (カプセルをはずし細粒をつぶす)
重曹	1.2 g
ガスコン・ドロップ®	10ml
蒸溜水	110ml

Table 7. Steps of procedure in the Brilliant-Blue chromo-endoscopy

1. Butropium bromide 4 mg(コリオバン®1A)筋注
2. 約37℃に温めたブリリアントブルー混合液120ml内服
3. ベッドに横たわり、右まわりに20分間ゆっくり回転する
4. Butropium bromide 4 mg 筋注
5. 直ちに咽頭麻酔
6. 5分後、検査台の上で被検者を右まわりに1回転させた後、内視鏡を挿入し観察を始める。

成績

1. 色素液の至適濃度

(1) 観察視野の明るさ

BB量400mg以上では視野が暗く不適当であり、BB量200mgではやや暗い感じがあり、BB量100mg以下では遠景でも細部を観察できる明るい視野が得られた(Table 11)。

(2) 腺境界の識別

BB量25mgでは胃底腺領域と幽門腺領域との色調の差が不明瞭となり、BB量50mg以上の場合に比し腺境界の識別が困難であった(Table 11)。

(3) 胃小区の観察

BB量200mgにおいてもっとも明瞭に胃小区を観察することができた(Table 11)。

(4) 色素液を透してみた透見性粘膜表面像の観察

BB量100mg以下において粘膜面の十分な透見観察が可能であり、この濃度では粘膜下血管の透見観察に支障を感じなかった(Table 11)。

(1)の成績よりBB量400mg以上は不適当であったので、BB量200mg以下の範囲において(2)(3)(4)の成績を総合判定すると、BB混合液120mlに対してBB量100~200mgが色素液の至適濃度であった。

既知の癌巣の観察記録を目的とした場合には、BB混合液120mlに対してBB量200mgの方がBB量100mgよりもわずかながら優れていた(Table 11 第5項目)。

2. 胃粘膜面における色素液の色調と酸分泌能および血清ガストリン値との関係

GTF-S₂を用いた内視鏡観察において粘膜面色素液の色調が明らかに緑色あるいは黄緑色(以下単に緑色と表現)を呈した症例(緑色調群)は25例で、その疾患内訳は早期癌1、進行癌3、胃潰瘍15、慢性胃炎5、平滑筋肉腫1であった。一方、粘膜面色素液の色調が青色あるいはわずかに緑色を帯びた青色(以下単に青色と表現)を呈した症例(青色調群)は13例で、その疾患内訳は早期癌1、進行癌6、胃潰瘍3、慢性胃炎3であった(Table 12)。

緑色調群では、MA 98 ± 27 mEq/l、MAO 9.7 ± 7.0 mEq/hr、空腹時血清ガストリン値 67 ± 35 pg/ml (n=21)であり、青色調群ではMA 33 ± 28 mEq/l、MAO 2.0 ± 2.6 mEq/hr、空腹時血清ガストリン値 126 ± 73 pg/ml (n=11)であり、MA ($P < 0.005$)、MAO ($P < 0.05$)、および空腹時血清ガストリン値 ($P < 0.05$)のそれぞれにおいて緑色調群と青色調群との間に有意差が認められた(Figure 2, Figure 3, Figure 4)。

3. 間接法と直接法との比較

観察視野の明るさに関しては、間接法と直接法との間に差を認めなかつたが、その他の4項目(Table 5)に関しては間接法(Figure 11)が直接法(Figure 10, 右)に対して明らかに優れていた。

4. 胃癌

A. 癌病変の内視鏡所見

BB法による色素内視鏡観察における「発赤」と「青色」の所見を、癌・非癌を問わずすべて

の病変に関して統一的に記載するため、記載法を原則的に次のように定めた。すなわち、「発赤」は「R」(Reddened), 「青色」は「B」(Blue)と略記し、『R』の実例をFigure 12, Figure 13, Figure 14に、『B』の実例をFigure 16に示した。病巣内に発赤と青色とがそれぞれかなりの広さをもって混在する場合には、発赤が明らかに広いかあるいは青色が明らかに広いかによって、それぞれ『R>B』あるいは『B>R』と記載し、病変が『R』に属するか『B』に属するかの最終的判定に際しては、原則として『R>B』は『R』、『B>R』は『B』と判定した。また、『R』および『B』のいずれにも属さない中間的色調の病変があれば、『R』にも『B』にも分類されないという意味で最終的に“unclassified”と判定した。

胃癌に関して、個々の病巣の色調をTable 8に示したが、特に進行癌においては病巣を陥凹部と陥凹外病変部に分けて色調を記載した。

前述の判定法に基づく判定の結果、早期癌では、深達度mの20病変のすべて(100%)が『R』であり、smの18病変のうち16病変88.9%が『R』で、2病変11.1%が『B』であった。また、mとsmとを合せた早期癌38病変中36病変94.7%が『R』であった(Figure 5)。

進行癌(陥凹部および陥凹外病変部を合せて)では、29病変中16病変55.2%が『R』で、13病変44.8%が『B』であった(Figure 5)。

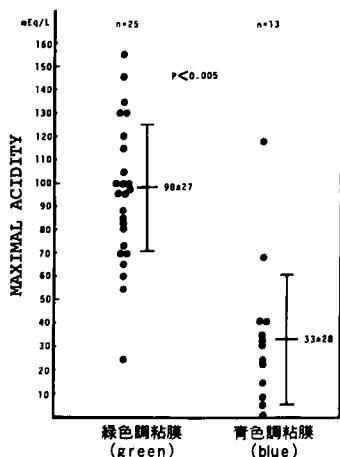


Figure 2. Relationship between maximal acidity and colour shift of the mucosal surface.

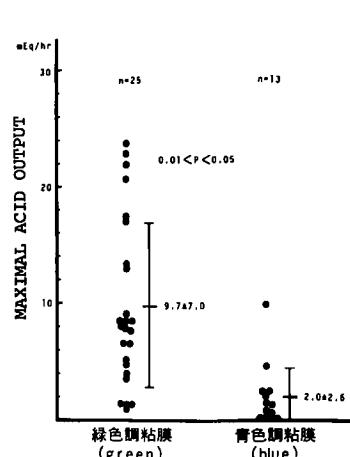


Figure 3. Relationship between maximal acid output and colour shift of the mucosal surface.

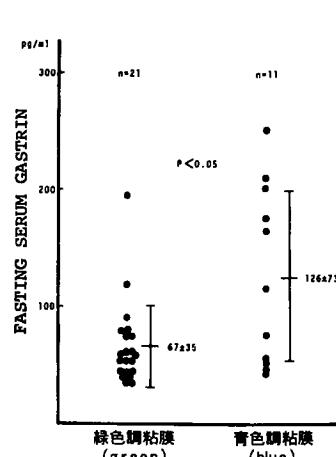


Figure 4. Relationship between fasting serum gastrin levels and colour shift of the mucosal surface.

B. 癌の組織型と内視鏡所見

癌の“R”的色調には微妙な色合いの違いがあり、これを大別すると少なくとも次の3型に分けられた。すなわち、①明調の鮮やかな赤色(以下鮮赤色)、②暗調の赤褐色(以下赤褐色)、③白い薄膜に覆われたような明調の淡赤色または淡橙色(以下淡赤色)である。“R”的早期癌36病変の色調を前述の3型に分類すると、高分化型管状腺癌(tub₁)においては20病変中16病変80.0%が鮮赤色型に属し、4病変20.0%が淡赤色型に属した。中分化型管状腺癌(tub₂)では2病変中1病変50.0%、印環細胞癌(sig)では3病変中2病変66.7%が鮮赤色型で、それぞれ1病変50.0%、1病変33.3%が淡赤色型であった。一方、低分化腺癌(por)では9病変中4病変44.4%が鮮赤色型に、5病変55.6%が淡赤色型に属した。乳頭腺癌(pap)では1病変50.0%が赤褐色型に、1病変50.0%が淡赤色型に属した(Table 9)。すなわち、鮮赤色型はtub₁に多く、淡赤色型はporに多い傾向が認められた。

C. 癌浸潤範囲と内視鏡所見

内視鏡像と肉眼像との対比において、病変9(IIb)を除く22病変(95.7%)では両者の像の形状が一致した(Table 10)。病変9においては、肉眼的に病変の指摘すら困難であった。前述の22病変に関しては内視鏡像と肉眼像とが一致したので、内視鏡像と組織像との対比を肉眼像

Table 8. Results of the Brilliant-Blue chromo-endoscopy in early and advanced gastric cancer

m			s m			p m - s								
病変	病変部の色調	* 使用器種	病変	病変部の色調	* 使用器種	病変	陥凹外病変部色調	陥凹部の色調	* 使用器種	病変	陥凹外病変部色調	陥凹部の色調	* 使用器種	
1	R	GTF-S ₃	21	R>B	GTF-S ₃	39	R	R	GTF-S ₂	54	-	R	GTF-S ₃	
2	R	"	22	B>R	"	40	R	R	GTF-S ₃	55	R	R	"	
3	R	"	23	R	"	41	R	CB	GTF-S ₂	56	R	R	"	
4	R	"	24	R>B	"	42	R	CB	"	57	R>	B	"	
5	R	"	25	R>B	"	43	R	R	GTF-S ₃	58	R	CB	GIF-P ₂ GTF-S ₃	
6	R	"	26	R	"	44	R	CB	GIF-B ₂	59	R>	B	GTF-S ₂	
7	R	"	27	R	"	45	R>	B	GTF-S ₃	60	R	CB	GTF-S ₃	
8	R	"	28	B>R	"	46	R>	B	GIF-D ₃	61	R>	B	GIF-P ₂	
9	R	GTF-S ₂	29	R	"	47	R	CB	GTF-S ₃	62	R	R	"	
10	R	GTF-S ₃	30	R>B	"	48	R	CB	"	63	R>	B	GTF-S ₃	
11	R	"	31	R>B	GIF-P ₂ GTF-S ₃	49	R	CB	"	64	R	CB	GIF-P ₂	
12	R	"	32	R>B	GTF-S ₃	50	B	B	GTF-S ₂	65	R	R	GTF-S ₃	
13	R	"	33	R	GIF-P ₂ GTF-S ₃	51	R>	B	"	66	R	CB	GIF-P ₂	
14	R>B	"	34	R	GTF-S ₃	52	R	R	GTF-S ₃	67	R	CB	GTF-S ₃	
15	R	"	35	R	GIF-P ₂ GTF-S ₃	53	R	CB	"					
16	R	"	36	R	GTF-S ₃									
17	R	GIF-P ₂	37	R	GTF-S ₃ GIF-P ₂									
18	R	GTF-S ₃	38	R>B	GTF-S ₃									
19	R	GIF-P ₂ GTF-S ₃												
20	R>B	GTF-S ₃												

R: a reddened lesion

B: a blue lesion

* Instrument(s) used for the initial chromo-endoscopy
in each case

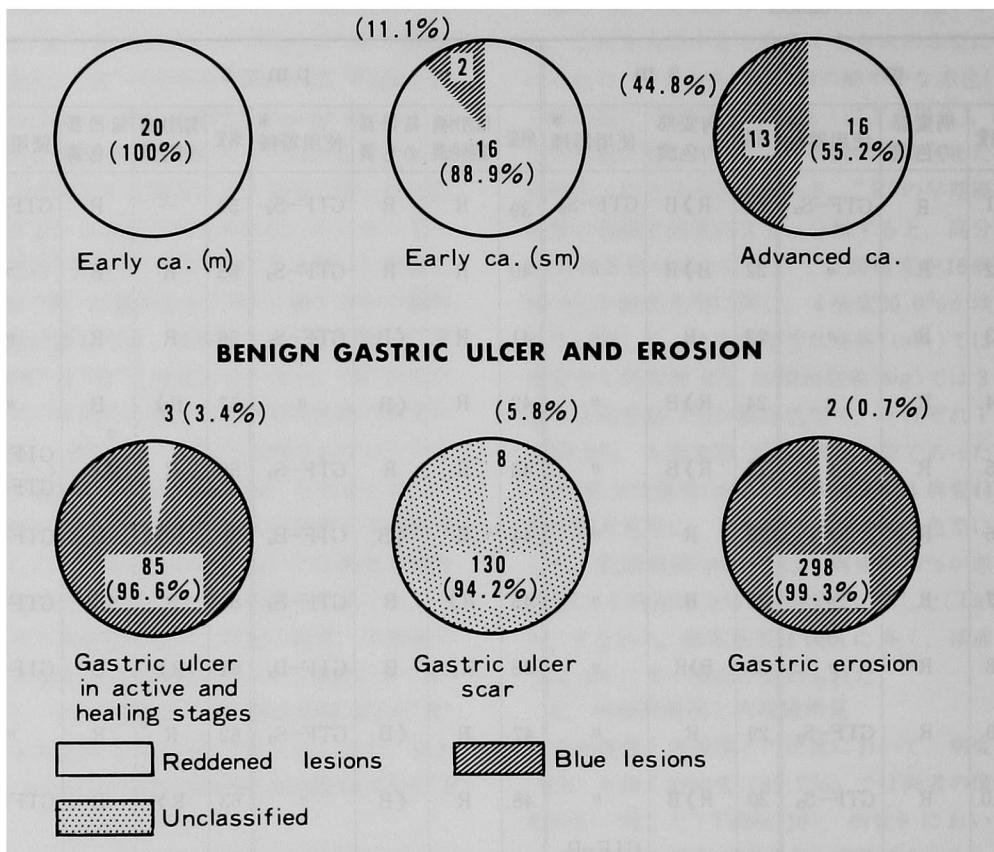
GASTRIC CANCER

Figure 5. Colour (reddened, blue or unclassified) of lesions, visualized by Brilliant-Blue chromoendoscopy, in early gastric cancer (mucosal and submucosal), advanced cancer, benign ulcer, ulcer scar, and erosion, respectively.

Table 9. Comparative studies on the shades of redness in the 36 reddened lesions of early gastric cancer according to their histologic types

病変の色調 組織型	鮮赤色	赤褐色	淡赤色	合計
p a p	0	1	1	2
t u b ₁	16	0	4	20
t u b ₂	1	0	1	2
s i g	2	0	1	3
p o r	4	0	5	9
合計	23	1	12	36

Table 10. Comparative studies on the infiltrative extent in the 23 lesions of early gastric cancer according to their endoscopic, macroscopic and histologic images

組織型	病巣の範囲	
	内視鏡像と肉眼像との対比	肉眼像と組織像との対比
p a p	○	○
t u b ₁	○○○○○○○○○○ ○○○●	○○○○○○○○○ ○○●●
t u b ₂	○	○
s i g	○○○	○○●
p o r	○○○○	○○○●

○一致 ● 不一致

Table 11. Studies on determination of the optimum dye concentration for the Brilliant-Blue chromo-endoscopy

評価項目	非癌症例						癌症例	
	25	50	100	200	400	800	100	200
1. 観察視野	++	++	+	++	-	-	++	++
2. 腺境界	+	+	+	++	+	-	/	/
3. 胃小区	+	+	+	++	++	-	/	/
4. 粘膜表面	++	++	+	++	-	-	/	/
5.撮影記録性	/	/	/	/	/	/	++	++

++極めて良い、+良い、+かなり良い、-不良

と組織像との対比によって代替することができた。

肉眼像と組織像との対比の結果、pap, tub₂ の各 1 例については両者が一致し、tub₁ の 13 病変中 11 病変(84.6%), sig の 3 病変中 2 病変(66.7%), por の 4 病変中 3 病変(75.0%)において両者が一致した (Table 10)。不一致病変は tub₁ では病変 14, 22 の 2 病変、sig では病変 8 の 1 病変、por では病変 28 の 1 病変であった。

病変 9 に関しては、内視鏡像 (Figure 14) と実体顕微鏡観察像および組織構築像とを対比させた結果、内視鏡観察における発赤領域が癌の浸潤範囲に一致した²⁰⁾。

その結果、対象 23 病変についての内視鏡像と組織像との一致率は、pap, tub₁, tub₂ の 16 病変に関して 87.5% (14/16) であり、sig, por の 7 病変に関して 71.4% (5/7) であった。

一方、BB 法における発赤領域の境界部を狙撃生検した 4 病変 (病変 1, 2, 7, 9) から得られた合計 10 個の生検材料の組織学的検索では、8 個 (80.0%) において癌・非癌両組織を含んだ境界部組織を証明することができた。

病変 15 は tub₁, m の IIc で内視鏡像 (Figure 12) と肉眼像、肉眼像と組織像の一一致例である。病変 7 (Figure 15) は pap, m の IIa であり、境界鮮明な赤褐色の低隆起 (下段) の表面には、固定標本 (上段) の表面に観察されたものと相同的の凹凸模様が明瞭に認識された。この例では癌巣表面の凹凸のコントラスト効果が特に顕著であり、同病変の組織学的浸潤範囲 (Figure 18) は内視鏡像における病変の形とよく一致した。

病変 22 (Figure 16) は "B" の内視鏡所見を呈し、さらに肉眼像と組織像とが不一致であった例であり、本例では内視鏡像における小発赤部

Table 12. Diagnoses in the greenish mucosa group and the bluish mucosa group

診断名	粘膜色調 緑色調粘膜症例	青色調粘膜症例
胃癌	4 (1)	7 (1)
胃潰瘍	15	3
慢性胃炎	5	3
平滑筋肉腫	1	0
合計	25	13

() 内は早期癌

にほぼ一致して (Figure 19 の矢印部分) 癌性腺管が巢状に露出していた (Figure 20) が、癌組織の大部分は sm にかなり広範囲にわたって浸潤しており、肉眼像に比して組織学的浸潤範囲の方が広かった。

"R" を呈したすべての癌巣において、癌巣の発赤は観察の当初にはやや不明瞭であり、症例によって異なるものの観察開始数分後にもっとも鮮明となり、観察時間が冗長になると、病変の境界部がむしろ不明瞭化する傾向があった。例えば、Figure 17 (左上) において一個の "R" が明らかであるが、間もなく Figure 17 (左下) の如く第 2 の "R" が第 1 の "R" の右側に現れ、Figure 17 (右上) に示したように第 1 の "R" はやがて拡大不明瞭化し、30 分後には Figure 17 (右下) の如く背景粘膜の青色が褪色し癌巣発赤部と青色調の部分との間の色調差が少なくなっていた。

"R" の所見に基づいて内視鏡的に診断された最小癌巣は 2.5 × 5 mm (m, tub₁) の微小 IIc であった (Figure 25, Figure 26)。また 6 × 9 mm (m, tub₁) の典型 IIb が "R" の所見に基づいて内視鏡的に摘発診断された (Figure 14)。

5. 良性潰瘍

病期が A および H の良性潰瘍に関しては、Figure 7 においてみられるような明調の青色が病巣の主色調となっている場合にその病変を "B" と判定し、潰瘍底およびその辺縁部において Figure 8 にみられるような境界鮮明な発赤面が存在し、発赤面が青色面より広い場合にその病変を "R" と判定した。その結果、A, H 群における "R" の頻度は 3.4% (3/88) であり、他の 96.6% (85/88) が "B" であった (Figure 5)。

瘢痕期良性潰瘍は癌の悪性サイクルとの関連性をより重視して検討する必要があるため、瘢痕面の色調を詳細に観察し瘢痕面の色調を次の5型に分類した。

① 瘢痕面の色調が周辺部健常粘膜の色調とほとんど変わらないが多少の濃淡が認められるもの。

② 狹い明らかな発赤面が存在するが、境界部は全周において不鮮明なもの。

③ 狹い明らかな発赤面が存在し、少なくとも一部に境界鮮明な部分があるもの。

④ 広い明らかな発赤面が存在し境界部は全周において不鮮明なもの。

⑤ 広い明らかな発赤面が存在し、少なくとも一部に境界鮮明な部分があるもの。

以上の5型のうち、③および⑤の2型は癌における“R”と部分的に共通の所見を備えている。従って、③あるいは⑤の所見が認められるものを“R”と判定することにした。また、①②④は“R”にも“B”にも所属しない所見であるため“unclassified”と判定した。

その結果、S群における“R”的頻度は5.8% (8/138)であり、その他の94.2% (130/138)は“unclassified”であった(Figure 5)。

胃切除術を受けた病期がAの潰瘍(Figure 21)の底部に一致して、組織像(Figure 22)では浸出所見を認めた。病期がHの潰瘍(Figure 8)では青色潰瘍底をとり囲んだ発赤帯に一致して(Figure 23)、組織像(Figure 24)では再生上皮を認めた。青色潰瘍底をとり囲んだ発赤帯の部分はGTFを用いた観察ではFigure 8の如く無構造性発赤を示したが、GIF-P₂による観察ではFigure 9の如く発赤部が多数の白線によって細分された模様が観察された。

6. 良性びらん

通常内視鏡観察で良性びらん(以下びらん)の所見を呈した小陥凹性病変(Figure 10, 左)に直視下で0.05%BB液を散布すると、Figure 10(右)の如く発赤の中心部に青色の着色を生じた。Table 7の前処置を行うことによって同様の所見を呈した小病変(青色点)を生検し、粘膜面にはほぼ垂直な組織像が得られた51病変を対象として、前述の①②③の組織所見の有無を検討した結果、38病変(74.5%)において①の所見に加え

てさらに②③のうち少なくとも1つを有する所見が得られた。一方、無作為生検群においては、54個の組織片のうち①の所見に加えてさらに②③のうち少なくとも1つを有する所見を得たものは9個(16.7%)であった。

以上の組織検査の結果、Figure 10(右)にみられるような青色点はびらんであると考えられたが、青色部分がより広くなるにつれて、青色陥凹面の一部が発赤していることがあり、びらんの判定に際しては陥凹部が青色の場合に“B”，部分的あるいは全体的に明瞭な発赤が認められた場合に“R”と判定した。

その結果、“R”的頻度は0.7%(2/300)であり、その他の99.3%(298/300)が“B”であった(Figure 5)。対象早期癌のうちヒダ集中を伴わない陥凹型粘膜内癌は15病変であり、そのすべてがびらんの判定基準においても“R”に属した(Table 13)。

隆起型と平坦型のびらんの典型例をFigure 11に示したが、“B”的びらんは「紅暈を伴った青色の点あるいは面」として観察された。

Table 13. Comparative studies on the surface colour of lesions between the benign erosion and the malignant depressed lesion without converging folds, by means of the Brilliant-Blue chromo-endoscopy

良悪性 の別 陥凹部 の色調	ヒダ集中を伴わぬ 陥凹型粘膜内癌	良性びらん
発赤	14病変	1病変
発赤>青色	1	0
発赤<青色	0	1
青色	0	298
合計	15	300(80症例)

考按

1. 方法論に関して

A. 色素剤の条件

津田²⁾は色素内視鏡に応用される色素剤の条件として、①人体に対して無害であること、②橙赤色の胃内壁に付着して色彩的に明瞭なコントラストをつけうること、③病変部を変性させることなく胃粘膜の微細な凹凸の変化を忠実に描写できること、の3つを挙げているが、色素法を初回内視鏡検査に応用するためには、さら

に、④色素剤の使用によって微細病変が覆い隠されることがないこと、⑤観察に際して視野が明るく、胃内を容易に見渡すことができるここと、⑥観察した像をフィルム上に明瞭に記録することができること、の3条件を加える必要がある。なぜならば、④については言うまでもないが、⑤については、遠景で胃内を明るい視野で見渡せないような観察条件のもとでは見落しの危険性が予想され、⑥については、多数の日常検査の場においては照診のみならず検査後のフィルム判定が重要であり、特殊現像などの処置を施すことなく鮮明な写真が得られることが必須となるからである。BBは6条件をすべて満足する色素であると評価された。

B. 色素剤の濃度について

直接法と間接法との比較検討の結果、間接法が優れているという成績が得られたが、BB法(間接法)における使用色素量を200mgとするか100mgとするかについては、それぞれの量の利点があり、にわかに優劣を決することは困難であった。既知の胃癌病巣の拡がりを鮮明に視覚化しようという目的から判定すれば、BB量200mgが優れていた。しかし、BB量100mgによつても癌巣発赤の視覚化は可能であった(Figure 12, Figure 14)ので、色素内視鏡検査(chromo-endoscopy, adj. chromo-endoscopic)を日常のルーチン検査に応用しIIbや微小IIc病変を摘発診断しようという立場に立てば、視野の明るさを第一義的にとりあげるべきであると考えた。この観点に基づき、筆者はBB量を100mgと決定し、1977年8月以降においてBB混合液(特殊目的の検査を除く)の組成をTable 6の如く統一した。

C. 前処置法、観察法および観察所見について

前処置に際し、粘液除去の目的で井田ら³⁾が用いたプロナーゼを含有するエンピナース®2カプセルを使用し、胃液分泌抑制^{10),11)}と胃壁の緊張緩和・嘔吐反射の抑制¹²⁾とを目的として、Butropium bromide 4mgを2回にわたって筋肉内に注射する(Table 7)。本法における前処置法の特異性は前処置液の中にすでにBBを含んでいることであり、井田らが行った前処置液

と色素液とを別々にのませる方法³⁾は本法には適しなかった。なぜならば、BB無添加の前処置液で型の如く前処置を行ったのち、内視鏡挿入の直前に1.0% BB水溶液10mlをのませた場合には、①粘膜表面に強い着色が起りそのため視野が暗くなる、②粘膜表面に着色のむらを生じる、などの好ましくない結果を生じたからである。

1回の検査における観察時間は10~15分を必要とするが、観察初期には表面凹凸の強調が主効果であり、やがて胃底腺領域粘膜から青色の褪色が起り始め粘膜面は光沢のある橙赤色に近づき、続いて幽門腺領域において褪色が起り粘膜面は橙色に近づいた。前処置開始直前に被検者の胃が空虚であり、前処置の経過中に胃液の分泌がなく前処置液がすべて胃内にとどまっていたと仮定すると、内視鏡挿入直前には胃内に120mlの前処置液(BB混合液)があり、この時点において胃粘膜表面はほぼ全域にわたってBB混合液と接触していると考えてよい。左側臥位で内視鏡挿入と同時に空気が送入されるが、空気による胃壁の伸展によってBB混合液は主として胃体部大弯から穹窿部へと移動し、胃体部大弯と穹窿部を除く粘膜面はBBとの接触を断たれる。粘膜面とBBとの接触断絶が内視鏡観察時における粘膜面の経時的褪色と密接に関係していると考えられたが、なお詳細に関しては第2編において検討を試みたい。

高度の腺萎縮を伴った腸上皮化生粘膜では、直視鏡を用いた近接観察により胃小溝の可視化が可能であった¹³⁾。本法を除く従来の非拡大コントラスト法^{3),14),15),16)}では、胃小区よりも微細な粘膜模様を観察した報告はなく、本法における胃小溝の可視化は重視されるべきであり、特に本法がGIF-P₂(P₃)などの細径直視鏡を用いた観察に適していることを強調したい。

コントラスト法の短所として「血管像がみにくい」という指摘があり¹⁷⁾、また井田ら¹⁸⁾はインジゴカルミン法(以下IC法)で血管透見像が強調されたことはなかったと報告しているが、BB法の前処置を行った後cold lightを用いたファイバースコープで観察すると、血管透見像はむしろ強調される傾向が認められた。

色素内視鏡に関する過去の文献を検索した結果、橋本ら¹⁵⁾がIC法において「異常発赤」という表現を用いていたが、この際の「異常発赤」は癌巣所見の記述用語であり、癌巣を特徴的な色の領域としてとらえた報告は見出されなかつたことを指摘しておきたい。

2. 病変診断に関する

A. 胃癌診断におけるBB法の利点

1) "R"の所見と癌浸潤範囲について

"R"の所見は早期癌の大部分、進行胃癌のはば $\frac{1}{2}$ 、良性潰瘍およびびらんの極く一部において認められたが、癌巣において観察された"R"(以下癌性"R"または単に"R")の色調は単に「赤い」ではなく、第一の特徴は「明調」であり、病変によっては「白色調」と表現してよいほど明るかった。第二に、その明調発赤は単調な色調ではなく、詳細に観察すると、その中に白色、淡青色、黄橙色などの微細な点状あるいは短線状の色調差が混在するのを認識することができた。第三にその領域内に粘膜下血管を透見することは稀であった。このような癌性"R"の微妙な色調差は癌性粘膜の微細構造、血管分布、分泌動態、血漿由来の成分の寡多等と関係しているものと推測され、現在その検索が進行中であり、検索した成績の一部は第2編において述べる予定である。

"R"の範囲と癌の組織学的浸潤範囲との一致率に関し良好な成績が得られたと考えているが、とりわけ通常内視鏡観察では病変の局在確認が困難であった、浅いIIcおよび典型IIbがBB法では"R"として明瞭にとらえられ、しかも"R"の境界部が組織学的に癌・非癌境界部であることが証明された^{19),20)}。以上のこととは、早期癌に関する限り、"R"の境界線が組織学的な癌の浸潤範囲と極く近接していることを裏付けたものであると考えられた。

なお、本研究における対象病変の中に隆起型主体の早期癌は数例を含むのみであり、症例が少ないためにBB法における隆起型癌の色調および所見を詳細に検討することができなかった。隆起型癌、腺腫、良性ポリープ等の色調と所見およびそれらの対比に関しては、今後さらに研究をすすめ検討したいと考えている。

2) 進行癌における"R", "B"の意義

癌の深達度が増すにつれて"B"の所見をもつた癌巣が増加してくることは成績(Figure 5)に示した如くで、進行癌の約45%が"B"の所見を備えていた。しかし、癌巣内の主要部分すなわち陥凹部のみについて検討すると、69.0%(20/29)が"B"の所見を呈し、陥凹型進行癌の陥凹部のみの観察では"B"の頻度が著明に増加し良性潰瘍における"B"の頻度にかなり接近した。視点を変え、進行癌の陥凹部に接して連続的に拡がる比較的表在性の随伴癌巣の有無を検討すると、96.6%(28/29)において表在性の随伴癌巣の拡がりが存在した。しかも、この随伴癌巣の96.4%(27/28)において"R"の所見が認められた。この事実は内視鏡形態学的に質的判定の困難な陥凹性病変の臨床診断に際して、随伴性発赤領域(随伴性"R")に対する着目と同部に対する狙撃生検の重要性を示唆するものと解釈された。また、随伴性"R"の生検により、組織学的に癌が証明された病変全体の総合内視鏡判定が"B"であるとき、たとえその癌巣が従来の内視鏡診断学の診断基準によって「早期癌」と診断された場合においても、なおすでに「進行性の癌巣」である可能性がかなり高いことを示唆する所見であると理解された。

B. 良性潰瘍について

病期がA, H, S期の合計226回の良性潰瘍の観察で"R"と判定された発赤が認められた例は4.9%と低頻度であり、"R"の出現はH期かあるいはS期に限られていた。また、経過観察中に同一症例で2度にわたって"R"が認められた例はなかった。従って、臨床の場において"R"に対する生検結果が陰性の場合には、適当な間隔の後再度色素内視鏡検査と生検を行えば癌の除外目的は達せられると考えられた。

再生上皮面の拡大内視鏡観察によって巾30ないし90μの白線²¹⁾が観察されるが、GIF-P₂による観察で潰瘍辺縁に認められた白線は拡大内視鏡観察における白線と同一のものと考えられ、組織学的には腺窩をはさんで対面した二層の腺窩上皮群を粘膜に垂直な方向から観察した時に認められる所見であると考えられ、現在検索を進めているところである。

C. 良性びらんについて

びらんはWalk²²⁾, 広門ら²³⁾の分類によれば平坦なものと隆起したものに分けられるが、いずれの型のびらんも前述の如く「紅暈を伴った青色の点あるいは面」として観察されたので、この所見を重視し、びらんの「基本像」(basic image)と呼ぶことにした。そして、基本像から逸脱した所見を有する粘膜内小欠損部に対しては十分な注意が払われるべきものと考えた。なお、比較的広い発赤面の中に複数の青色点(面)が存在する所見は、複数のびらんの近接集簇像すなわち、基本像の融合と理解された。

“R”の所見を認めたびらんの頻度は0.7%と極めて低かったので、全例“R”的所見を認めたヒダ集中を伴わない粘膜内癌との鑑別は容易であった。このことは粘膜内小陥凹性病変の内視鏡的鑑別法としてのBB法の有用性を強く支持するものであると考えられた。

結論

1. 新しい色素剤BBを用いた胃の色素内視鏡検査法「ブリリアントブルー法」を考案した。

2. 本法は間接法色素コントラスト法に属し、方法の特徴として色素剤をあらかじめ前処置液の中に溶解した。

3. 1回の検査に用いる色素量は前処置液120mlに対して100mgと定めた。

4. BB水溶液は水素イオン濃度により青→緑と変色し、内視鏡下観察において胃粘膜表面のBB水溶液が緑色調を示した緑色調群において、MAは 98 ± 27 mEq/l, MAOは 9.7 ± 7.0 mEq/hr, 空腹時血清ガストリン値は 67 ± 35 pg/mlであった。一方、青色調を示した青色調群において、MAは 33 ± 28 mEq/l, MAOは 2.0 ± 2.6 mEq/hr, 空腹時血清ガストリン値は 126 ± 73 pg/mlであり、両者の値の間にそれぞれ有意差が認められた。

5. 本法による観察で、粘膜表面に露出した癌巣は「境界鮮明な発赤領域(“R”)」を呈することが多かった。“R”的発現率はmの早期癌(20病変)で100%, smの早期癌(18病変)で88.9%,進行癌(29病変)で55.2%であった。

6. 良性潰瘍においては、潰瘍底に一致して明調の青色着色(“B”)があり、“B”的発現率は活動期および治癒過程期潰瘍において96.6%, 瘢痕期潰瘍において0%であった。良性潰瘍における“R”的頻度は、活動期および治癒過程期潰瘍で3.4%, 瘢痕期潰瘍で5.8%と低かった。

7. 良性びらんは「紅暈を伴った青色の点あるいは面」として観察されることが多く、“R”あるいは“B”的判定では99.3%が“B”に、0.7%が“R”に属した。

8. 本法による初回内視鏡検査で、 6×9 mm(m, tub₁)の典型IIbが摘発診断され、本法で摘発診断された最小癌巣は 2.5×5 mm(m, tub₁)の微小IIcであった。

本稿の要旨は、第19回日本消化器内視鏡学会中国四国地方会、第15回同学会秋季大会、第20回同学会中国四国地方会、第4回世界消化器内視鏡学会(マドリッド、1978年)、第16回日本消化器内視鏡学会秋季大会、第23回同学会中国四国地方会、および第25回同学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導御校閥を賜った恩師木村郁郎教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接指導いただいた高知県立中央病院副院長・消化器科部長内多嘉具博士ならびに岡山大学三朝温泉研究所内科原田英雄教授に深謝いたします。また、本研究の機会を与えてくださった高知県立中央病院長近藤慶二博士、同前院長故藤井昌富博士、ならびに病理組織学的検索において御助言くださった同臨床検査科・癌研究所所長岩田克美博士に感謝いたします。

文 献

1. Mallory, T.B.: Carcinoma in situ of the stomach and its bearing on the histogenesis of malignant ulcers. *Arch. Pathol.* 30, 348—362, 1940.
2. 津田靖彦：色素剤撒布法による胃病変の内視鏡的観察。*Gastroenterol. Endosc.* 9, 189—195, 1967.
3. 井田和徳, 川井啓市, 郡 大裕, 三崎文夫, 西家 進, 中島正継, 橋本睦弘, 宮岡孝幸：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——。*Gastroenterol. Endosc.* 14, 261—266, 1972.
4. 崎田隆夫, 福富久之：胃潰瘍の診断。胃・十二指腸潰瘍のすべて, 南江堂(東京), pp. 197—208, 1971.
5. 食品添加物公定書註解委員会：食用青色1号。第3版食品添加物公定書註解, 金原出版(東京), pp. 477—481, 1974.
6. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Specifications for identity and purity and toxicological evaluation of food colours, *FAO Nutrition Meetings Report Series No. 38B WHO/Food Add./66. 25*, 27—30, 1966.
7. Willheim, R. and Ivy, A.C.: A preliminary study concerning the possibility of dietary carcinogenesis. *Gastroenterology* 23, 1—19, 1953.
8. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances. *FAO Nutrition Meetings Report Series No. 46A WHO/Food Add./70. 36*, 24—27, 1969.
9. Konjetzny, G.E.: Die Entzündungen des Magens. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, ed Henke und Lubarsch, Bd 4/2: Springer, Berlin, pp. 768—1116, 1928.
10. 植松寿樹, 三崎文夫, 竹林政史, 川井啓市：Butoxyl Benzyl Hyoscyamine Bromide の胃運動および胃液分泌に及ぼす影響——臨床の鎮痙剤としての評価——。京府医大誌, 81, 319—326, 1972.
11. 若林庸夫, 山中鼎司, 国井洋一, 大郷利治：消化管運動ならびに分泌機能に対する Butoxybenzyl hyoscyamine bromide の薬理学的效果。日薬理誌, 69, 269—283, 1973.
12. 黒川正典, 細野 崇, 斎藤良太郎, 姫野誠一, 浜辺 順, 二見芳孝, 藤平尚文：胃内視鏡検査の前処理としての Butropium Bromide の使用経験。臨牀と研究, 53, 3167—3172, 1976.
13. 依光幸夫, 徳岡裕文, 中澤慶彦, 横田哲夫, 北川中行, 杉村隆文, 内多嘉具：ブリリアントブルー法色素内視鏡検査における萎縮性胃炎所見の基礎的検討。*Gastroenterol. Endosc.* 25, 2125—2126, 1983.
14. 橋本睦弘, 竹田彬一, 加藤三郎, 木本邦彦, 多田正大, 西家 進, 郡 大裕, 奥田順一, 赤坂裕三, 井田和徳, 中島正継, 宮岡孝幸, 三崎文夫, 川井啓市：胃内視鏡検査における色素撒布法の応用—第7報—微細表面性状を加味した胃癌の診断。*Gastroenterol. Endosc.* 16, 421—429, 1974.
15. 橋本睦弘, 竹田彬一, 郡 大裕, 井田和徳, 川井啓市：色素による内視鏡検査法——早期胃癌を中心にして。胃と腸, 10, 1157—1165, 1975.
16. Kawai, K., Takemoto, T., Suzuki, S. and Ida, K.: Proposed nomenclature and classification of the dye-spraying techniques in endoscopy. *Endoscopy*, 1, 23—25, 1979.
17. 奥田 茂, 井田和徳, 鈴木 茂：色素内視鏡の現況——アンケートによる全国集計——。*Gastroenterol. Endosc.* 23, 853—861, 1981.
18. 井田和徳, 吳 尚皓, 西脇和善：コントラスト法の評価と位置づけ。色素内視鏡検査の進歩(竹本忠良, 川井啓市, 井田和徳, 鈴木 茂編), 図学図書出版(東京), pp. 39—47, 1979.
19. 依光幸夫, 内多嘉具：胃疾患における色素内視鏡検査法の検討, とくにブリリアントブルー法を中心に。

- 消化管の癌に対する色素内視鏡検査(竹本忠良, 川井啓市, 井田和徳, 鈴木 茂編), 医学図書出版(東京), pp. 33-40, 1978.
20. 依光幸夫, 内多嘉具, 近藤慶二, 吉田 貢, 桑原和則, 岩田克美, 寺田紘一, 德岡裕文, 杉村隆文, 西内巖, 采元武史: ブリリアントブルー・コントラスト法により内視鏡的に発見され診断された単独微小II b の1例. 高知中病医誌, 6, 109-122, 1979.
 21. 依光幸夫, 内多嘉具: ポスターインポジウムI びらんの内視鏡診断, 色素拡大内視鏡による微小びらんの診断. Gastroenterol. Endosc. 27, 1031-1033, 1985.
 22. Walk, L.: Erosive gastritis, clinical review and analysis of twenty-seven cases. Gastroenterologia 84, 87-98, 1955.
 23. 広門一孝, 岡部治弥: びらん性胃炎(Gastritis erosiva)の臨床. 消化器病の臨床, 6, 1340-1355, 1964.

附 図 説 明

- Figure 6. Colour shift (from blue to green) of a Brilliant-Blue solution according to hydrogen ion concentrations ranging from 10 mEq/l (right) to 100 mEq/l (left).
- Figure 7. A benign gastric ulcer in the active stage. Base of the lesion appears deep blue.
- Figure 8. A benign gastric ulcer in the healing stage with a wide band of regenerative epithelium (erythematous) surrounding the blue base of the ulcer.
- Figure 9. Coarse granular surface of regenerative epithelium with red spots scattered on it (a close view with Olympus GIF-P₂).
- Figure 10. A IIc-type mucosal cancer lesion (well-differentiated) of 6 by 8 mm in size on the lesser curvature of the antrum, visualized with GIF-S₃ (Lesion 15).
- Figure 11. Benign erosions near the pylorus on conventional endoscopy (left), and the same lesions on direct spraying of a 0.05% Brilliant-Blue solution under endoscopic vision with GIF-P₂ (right).
- Figure 12. Two benign gastric erosions: an elevated type (left) and a flat type (right), each erosion appearing blue with an erythematous halo.
- Figure 13. Two IIc-type mucosal cancers of poorly-differentiated adenocarcinoma (left) and signet-ring cell carcinoma (right), visualized with GF-B₂ (Lesion 1 and 2).
- Figure 14. A IIB-type mucosal cancer (well-differentiated) of 6 by 9 mm in size, visualized with GTF-S₂ (Lesion 9).
- Figure 15. An endoscopic view of a IIa-type mucosal cancer (Lesion 7) with GTF-S₃ (bottom), and the gross appearance of the same lesion after surgical resection and fixation with 10% formalin (top).
- Figure 16. A III+IIc submucosal-type cancer (Lesion 22): the blue base of the depressed lesion is devoid of cancerous tissue; small foci of mucosal cancer (well-differentiated) are located on the edge; and massive submucosal infiltration extends beneath the normal-appearing mucosa.
- Figure 17. Chromo-endoscopic image shifts with the passage of time in two lesions of IIc-type gastric cancer: one lesion is visualized as "well-demarcated redness" (left top), the other is clearly visualized in 5 min. of observation (left bottom); part of the edge of the former is

beginning to fade in 15 min. (right top), and edges of both lesions are fading in 30 min. (right bottom).

Figure 18. Extent of mucosal infiltration (papillary adenocarcinoma) in the case of Figure 16.

Figure 19. Schema of sectioning of the cancerous lesion shown in Figure 17, arrows indicating small foci of mucosal infiltration.

Figure 20. A photomicrograph of the cancerous tissue (under bar) at the site pointed by the left arrow on Section No. 8 (Figure 19) (11 \times).

Figure 21. A small benign gastric ulcer, 3 mm in diameter (arrows), on the anterior wall at the level of the gastric angulus which appears blue in Brilliant-Blue chromo-endoscopy.

Figure 22. The same lesion as shown in Figure 21. A low-power photomicrograph of a benign ulcer in the active stage (Ul-II) (7 \times).

Figure 23. A resected and fixed specimen of the healing-stage ulcer, identical with that in Figure 8.

Figure 24. A photomicrograph showing regenerative epithelium (under bar) on the section along the bar indicated by an arrow as shown in Figure 23.

Figure 25. A IIc-type mucosal cancer located near the lesser curvature in the proximal antrum, the smallest cancerous lesion detected by Brilliant-Blue chromo-endoscopy.

Figure 26. The same lesion in the resected stomach as shown in Figure 25. The gross appearance of well-differentiated tubular adenocarcinoma (mucosal type) of 2.5 \times 5 mm in size.

依光幸夫論文附図



Figure 6



Figure 7



Figure 8

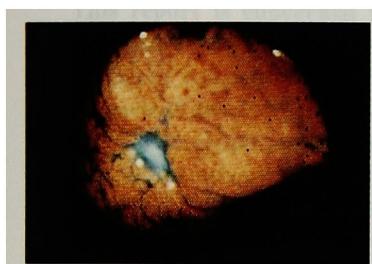


Figure 9

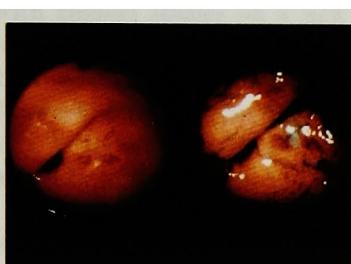


Figure 10



Figure 11



Figure 12

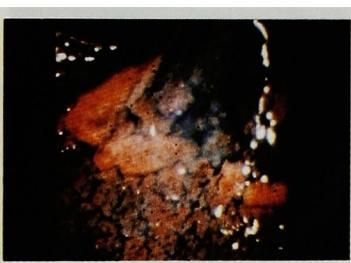


Figure 13

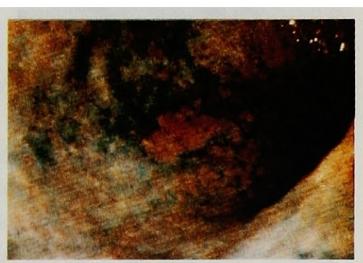


Figure 14

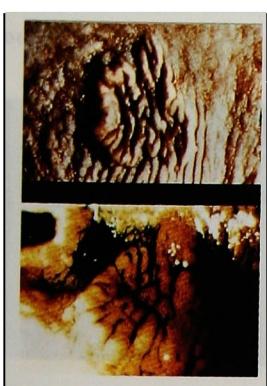


Figure 15



Figure 16

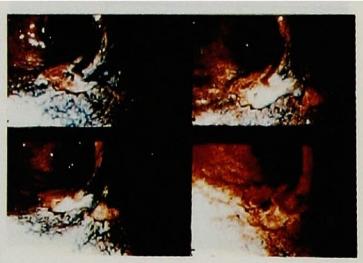


Figure 17

依光幸夫論文附図

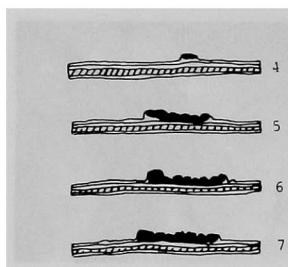


Figure 18

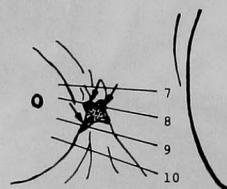


Figure 19

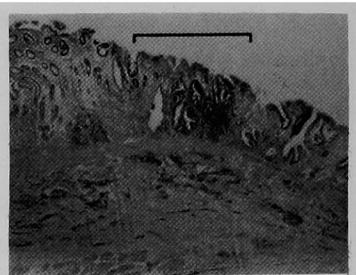


Figure 20

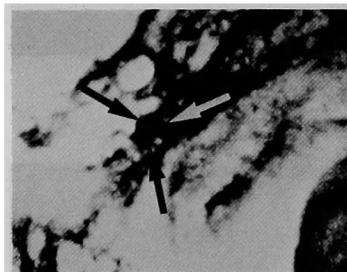


Figure 21

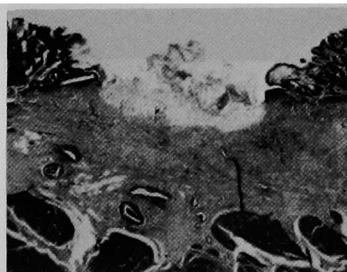


Figure 22

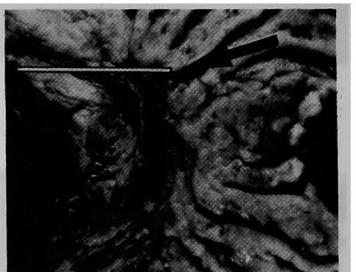


Figure 23



Figure 24

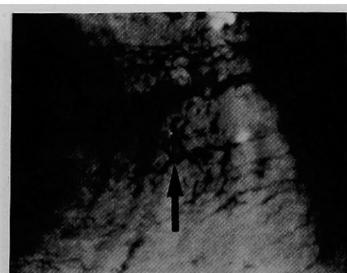


Figure 25

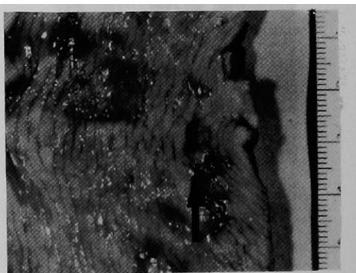


Figure 26

**Clinical studies on a new method of chromo-endoscopy with brilliant blue
in the diagnosis of gastric cancer lesions**

**Part 1. Studies on endoscopic findings of colouring in gastric
mucosal lesions.**

Yukio YORIMITSU

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

This report is concerned with clinical studies on a new method of chromo-endoscopy with Brilliant Blue (Food Blue No.1) (abbreviated as BB). In the indirect method, the pretreatment consists of an intramuscular injection of 4mg of Butropium bromide, followed by the patient swallowing a solution of BB and then a second injection of Butropium, after which an endoscopic examination is performed. In the direct method, the pretreatment consists of an intramuscular injection of Butropium followed by the patient swallowing a pretreatment solution without BB. In the latter method, a 0.05% BB solution is sprayed over the gastric mucosa through a cannula during the endoscopic observation. The following conclusions were obtained. Most of the cancerous lesions of the mucosal and submucosal type appeared reddened, whereas most of the bases of benign ulcers and erosions appeared blue. Thus, this method proved to be useful in the differential diagnosis of gastric cancer and benign gastric ulcer or erosion. In addition, its usefulness was enhanced by such features as brightness of viewing, good visualization of the mucosal surface through the dye solution and excellent quality of photographs. The indirect method proved to be superior to the direct method.

The optimum concentration of BB dye in the indirect method was 100mg per 120ml for the pretreatment solution. BB dye appeared green in solutions containing more than 70 mEq/l of hydrogen ions, both *in vitro* and *in vivo*. It appeared green in stomachs with maximal acidity of 98 ± 27 mEq/l ($n=25$), and appeared blue in those with maximal acidity of 33 ± 28 mEq/l ($n=13$) ($p<0.005$). The above-mentioned amount of BB dye used for this procedure is within the acceptable daily intake determined by WHO in 1969 for BB as food colour.