

14-17 がんの診断治療用光学機器の開発に関する研究

主任研究者 静岡県立静岡がんセンター 小野 裕之

研究成果の要旨

拡大内視鏡を用い生体の粘膜上皮下の毛細血管をはじめとする消化管粘膜の微小血管像を観察する技術を確立した。自家蛍光内視鏡診断システムを、電子内視鏡に搭載することにより画質と操作性が飛躍的に向上し、消化管癌の質的・範囲診断に有用であることを臨床的に証明した。通常の卓上型共焦点顕微鏡と同等の機能を有するユニットを内視鏡の先端に組み込んだ共焦点内視鏡システムの開発により、生体内で病理組織学的レベルと同じ画像を得ることを可能にした。同時に内視鏡チャンネルを通過可能な細径プローブ型の共焦点レーザー顕微鏡を使用した仮想生検 (Virtual biopsy) 技術を開発し、より臨床応用に近づいた。内視鏡的粘膜切除術を安全かつ容易に行うために従来の IT ナイフの改良型を作成し、市販への量産化を進めている一方、絶縁体の付属なしに常に低い電気密度を保ち、従来までの針状メスと同様の操作性がありながら、穿孔を来さないかつ低出力で切開・凝固が可能であるバイポーラー針メスを開発し、市販化に成功した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
小野 裕之	静岡県立静岡がんセンター 部長	内視鏡的治療における新しい器具の開発
田尻 久雄	東京慈恵会医科大学 教授	内視鏡画像解析による消化管がんの診断
伊東 進	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臓器病態治療医学 教授	赤外線蛍光内視鏡を用いた診断システムの確立
竜田 正晴*1	大阪府立成人病センター 副院長	蛍光を利用した消化管がんの新しい診断法の開発と応用について
上堂 文也*2	大阪府立成人病センター内科 医長	
萩原 達雄	順天堂大学 消化器内科 助教授	内視鏡による非可視光画像処理を利用したがん診断法の開発
井上 晴洋	昭和大学横浜市北部病院 消化器センター 助教授	エンドマイクロスコープによる仮想生研の研究
林 琢也 *3	自衛隊中央病院研究検査部 研究検査課 課長	光硬化性キトサン溶液の粘膜下注入を用いた内視鏡的粘膜切除術の開発及び高酸素負荷条件下の光戦力的療法の開発
*4	自衛隊中央病院 第4内科 部長	
八尾 建史 *5	福岡大学筑紫病院 消化器科 講師	新しい消化器内視鏡診断体系の確立：
宗 祐人 *6	福岡大学筑紫病院 消化器科 併任講師	早期癌の微小血管構築像
土井 俊彦	国立がんセンター東病院 病棟部 5A病棟医長	内視鏡的粘膜切除に関する新たな診断・治療デバイスの開発

- *1：平成14年4月1日～平成16年3月31日
- *2：平成16年4月1日～平成18年3月31日
- *3：平成14年4月1日～平成17年3月31日
- *4：平成17年4月1日～平成18年3月31日
- *5：平成14年4月1日～平成17年3月23日
- *6：平成17年3月24日～平成18年3月31日

研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、消化管におけるがんの診断および治療に関する光学機器の開発である。診断は、電子内視鏡およびその画像処理技術の向上により飛躍的に進歩してきたが、肉眼的に認識されない早期段階のがんや病変範囲を切除前に正確に同定することが困難な症例も少なからず存在する。オプトエレクトロニクス技術の進歩にもとづき、組織の腫瘍性変化を組織採取せずに画像として実時間に把握できる新たな機能内視鏡の研究開発が望まれている。一方、これらの診断技術の進歩により、早期消化管癌の頻度が増加し、内視鏡的粘膜切除術等の内視鏡治療の占める割合は著明に増大している。癌患者に対して低侵襲かつ良好な quality of life (QOL) を提供することが可能であることから、その適応も拡大しつつあるが、切除の原則である一括切除が可能な施設は一部に限られている。本研究では、新たな診断手法を開発し、消化管癌の早期発見および質的診断の向上を目指す。また、内視鏡治療機器の開発を行い、より普遍的な治療方法の開発と普及を目指すことにより早期消化管癌の治療成績の向上に寄与することを目的とする。

2 研究成果

本年度の成果は、以下のとおりである。

1) 拡大内視鏡に関する研究

拡大内視鏡による胃癌の微小血管構築像の臨床的有用性について以下の検討を行った。

胃炎と胃癌の鑑別診断における有用性に関しては、発赤した平坦な胃粘膜病変を対象とし、多数例について癌に特徴的な微小血管像の頻度を前向きに検討した結果、Irregular microvascular pattern (IMVP) の有無が、胃炎と胃癌の鑑別診断の指標として最も有用な所見であり、本所見を用いると感度は98%、特異度は99%あり、通常内視鏡では胃炎との鑑別診断が困難な IIb や微小 IIc を高率に診断できることが判明した。

また、早期胃癌の浸潤範囲診断における有用性に関し

ては、内視鏡的粘膜下層剥離術 endoscopic submucosal dissection (ESD) method の開発、普及とともに、粘膜内分化型癌の適応が拡大され、より広い分化型癌の浸潤範囲を正確に決定する必要がでてきた。範囲診断のための生検を行わず、拡大内視鏡所見のみに基づき ESD の術前範囲診断を行った47例のうち、一括切除できた43例中42例が断端陰性であり、1例のみが拡大内視鏡により正確な範囲診断が不可能であった。微小血管構築像に基づく早期胃癌の拡大内視鏡診断法が範囲診断に有用であることを示した。

2) 自家蛍光内視鏡診断システムに関する研究

生体組織はコラーゲンや NADH などの内因性蛍光物質を含むため、青色の励起光を照射すると微弱な自家蛍光を発生する。これを内視鏡下に高感度撮像素子により感知し、疑似カラー表示して画像化するのが自家蛍光内視鏡装置で、本装置を用いると各種病態により変化する生体組織の蛍光特性の違いを内視鏡画像上の色調差としてとらえることが可能である。

自家蛍光電子内視鏡装置による多発胃腫瘍のスクリーニング能の評価では、AFI が白色光で指摘困難な平坦病変を色素法と同等に描出可能であったことから、白色光観察のみでは見逃されているような早期の胃がんを診断できる可能性があると考えられた。早期胃がん例の10-15%には同時性多発病変が存在し、早期胃がん内視鏡切除後には5年間で約5%の症例に異時性多発がんが発生するとされている。従って、内視鏡的粘膜切除を受ける早期胃がん患者には同時に腫瘍性病変が潜在している可能性が推察される。そこで、内視鏡的粘膜切除 (EMR) を受ける早期胃がん148例を対象に、切除対象病変以外の多発がんに対するスクリーニング能をランダム化交差試験により評価した。EMR 前に対象を無作為に WLI 群と AFI 群に割り付け、治療対象病変以外の同時性多発腫瘍に対するスクリーニング検査を行った。EMR3ヶ月後に前回とは異なる検査法によって再度スクリーニング検査を行った。各検査法における異常部位 (WLI: 限局した発赤、周囲と色調の異なる隆起・陥凹、大小不同の顆粒など、AFI: 限局した赤紫色域、他と異なる形態・大きさの紫色域など) からすべて生検を行い、ウィーン分類カテゴリー3以上の腫瘍性病変に対する診断能を比較検討した。多発腫瘍は WLI で3病巣、AFI で14病巣発見された ($p=0.005$)。AFI で発見された病巣は全て緑色の萎縮粘膜を背景に存在する境界病変または高分化型管状腺がんであった。各検査法 (WLI/AFI) の診断能は、感度 21%/81%、特異度 84%/65%、陽性適中率 10%/18%、陰性適中率 93%/97%、

有効度 79%/67%であった。AFI は早期胃がん内視鏡治療例の同時性多発腫瘍のスクリーニングに感度が高く有用と考えられた。

大腸病変に対しては、被験者 35 名中 25 名（男性 17 名、女性 8 名）において、通常観察および AFI 観察で、上行結腸に 36 病変、S 状結腸・直腸に 36 病変が認められた。観察された病変の病理診断は、大腸癌 3 例（早期癌 1 例、進行癌 2 例）、腺腫 51 例、過形成性ポリープ 18 例であった。

全 72 病変のうち AFI ビデオスコープシステムにより認識された病変は 63 病変（87.3%）に対し通常観察では 51 病変（70.8%）であり、病変認識率は通常観察より有意に（ $p < 0.05$ ）優れていた。上行結腸で検出された 36 病変について AFI ビデオスコープシステムにより認識された病変は 31 病変（86.1%）に対し通常観察では 25 病変（69.4%）であり、また、S 状結腸・直腸で検出された 36 病変について AFI ビデオスコープシステムにより認識された病変は 32 病変（88.9%）に対し通常観察では 26 病変（72.2%）であり、それぞれ統計的有意差を得るには症例数を増やす必要があると考えられた。

腺腫・腺癌 54 病変の認識能に関しては、AFI ビデオスコープシステムにより認識された病変は 49 病変（90.7%）に対し通常観察では 41 病変（75.9%）であり、AFI 観察の方が検出しやすい傾向が認められた。

3) 赤外蛍光内視鏡診断と生体への応用

本年度の成果として、外付け CCD 型の従来機に代え、先端 CCD を搭載し、NBI (narrow band imaging) および拡大観察機能を備えた新型赤外線蛍光電子内視鏡（新機種）の開発に成功したことが挙げられる。これを用いて、早期胃癌症例を観察した。新型赤外蛍光電子内視鏡（XGIF-Q240IRFZ）は、オリンパス社製 EVIS LUCERA ビデオシステムセンター（XCV-260HP・IRF）および光源装置（XCLV-260HP・IRF）と組み合わせることで通常光観察、赤外蛍光観察、NBI (narrow band imaging) 観察および拡大観察を切り替えながら行なうことが可能である。外付け CCD 型の従来機に対して、新機種は 10.8mm のスコープ先端に赤外蛍光用と通常観察用の 2 つの CCD を備えており、格段に汎用性が増すとともに、540nm-560nm の反射光を利用し赤外蛍光観察中にも胃内でのオリエンテーションをつけることが可能となった。また、疑似カラー表示にて赤外蛍光部分はリアルタイムに緑色のシグナルとして認識されるようになっている。本機種を早期胃癌 5 症例に用い、その画像診断能を検討した。赤外蛍光観察に際しては ICG 0.01mg/kg を内視鏡観察時に静脈注射し

た。早期胃癌症例 14 病変に赤外線蛍光内視鏡検査を施行した。蛍光陰性例の内訳は腺腫 3 例、m 癌が 7 例、蛍光陽性例の内訳は sm 癌が 4 例であった。症例 1 は 60 歳、男性。胃角部大弯側に IIc 型病変を認めた。赤外蛍光観察では ICG 静注 1 分後より陥凹部分に一致して緑色の明瞭な赤外蛍光像を認めた。NBI 拡大観察では、病変粘膜に不規則な配列と様々な形態を示す微小血管増生が見られた。本症例は腹腔鏡下胃切除術が行なわれ、病理組織学的には未分化型で深達度 sm であった。症例 2 は 76 歳、男性。胃体中部後壁に IIa 型病変を認める。NBI 観察では不規則で多彩な形態の微小血管を認め一部びらんを有していたが、赤外蛍光観察では蛍光を認めなかった。病理組織診断では分化型胃癌で深達度は粘膜内癌であった。

4) 焦点内視鏡システムおよび接触型拡大内視鏡を使用した仮想病理・仮想生検

近年、大腸の腫瘍性疾患はますます増加してきている状況下において、大腸内視鏡検査は大腸癌を含む全ての大腸疾患の診断・治療に非常に重要な役割を持ってきており、腫瘍性疾患においては特に有用である。拡大内視鏡検査は 80~100 倍程度の拡大率で、腫瘍の表面構造を観察するが、その拡大率のために大腸の腺開口部の観察にとどまるものの、現在の診断学においては有効な手段である。しかし、この方法では腫瘍の細胞や細胞からなる構造、すなわち顕微鏡学的レベルでの直接の観察は不可能であり、その集合体である腺開口部の構造物を観察して病変を推定しているに過ぎない。共焦点内視鏡システム（以下、共焦点内視鏡）は、レーザー光と光学技術を使用し生体組織を細胞レベルで視覚化された、すなわち通常の卓上型共焦点顕微鏡と同等の機能を有するユニットを内視鏡の先端に組み込み、生体内で病理組織学的レベルと同じ画像を得ることができる画像撮影装置である。本研究では、共焦点内視鏡を使用して、通常の検査に引き続いて、正常の大腸粘膜及び大腸粘膜病変を観察し、通常観察像から細胞レベルまでの連続した検討を行い、臨床面でどの程度の利用が可能かを明らかにすることを目的とした。共焦点内視鏡の観察前に蛍光色素を静脈注射（10% fluorescein sodium 溶液）し、fluorescein を静注数分後より共焦点内視鏡による観察を開始した。共焦点内視鏡によって得られる画像と実際の病理組織像との整合性を比較し、fluorescein の局在を明らかとし得られた共焦点内視鏡画像の構成を理解する目的で、1) 健常部での通常内視鏡像と共焦点内視鏡との比較、2) 健常部での fluorescein の局在を免疫組織学的に検討

した。対象は43症例、平均年齢63歳、男女比=31:12。観察は、1) 通常内視鏡による観察、2) 共焦点内視鏡による観察、3) 生検検査(病理組織学的検討・免疫組織学的検討の追加)、とした。

通常観察・拡大内視鏡はOlympus Medical System社製CF-Q260AZI、共焦点内視鏡はOptiscan and Pentax社製を用いた。免疫組織化学的な検討には、一次抗体をmouse monoclonal Ab to fluorescein (clone 6A4; abcam社, Cambridge, UK)を用い、ABC法、DAB-H₂O₂による発色による光学顕微鏡レベルで検討した。

薬剤関係を含めて、特に問題となるような偶発症・合併症は認められなかった。健常部において、共焦点内視鏡画像は表面から250 μ mの深部まで、すなわち大腸腺管の1/2程度(粘膜固有層の1/2付近まで)の深度まで連続的に横断像が得られた。共焦点内視鏡により得られた画像は、腺管部とその周囲の間質の構成により3つに分類されると理解された。すなわち、腺管開口部・大腸小区などが認識できる表層、腺管開口部がback to backで規則正しく配列し間質がほとんど認められない中間層、腺管より間質の占める割合が増える深層の3つである。各々の層では相当する病理組織学像と整合する特徴が得られた。特に、中間部では腺管の細胞質が比較的高信号として検出されるが、深層では逆に間質が高信号として腺管部は低信号として検出され、病理組織像では得られない局所での血行動態が加わった興味深い画像が得られた。なお、腺腫・癌部での検討も行なったが、健常部での結果と同様に病理組織像との整合性は明らかであったが、その精密な診断能については今後のさらなるデータの蓄積を踏まえた検討が必要と思われる。共焦点内視鏡で使用された蛍光色素(fluorescein)を実際に生検などで得られた組織上で免疫組織学的な検討を加え、共焦点内視鏡による画像の成立ちを検討した。その結果、陽性像は細胞レベルでは細胞質内に認められたが、核には認めなかった。また腺管レベルでは腺管を取り巻く間質の、特にcapillaryに強い陽性像が認められた。また、腺管の最表層では陽性像が腺管に沿った管腔内に極めて強い陽性像を認めた。以上より、免疫組織学的なfluoresceinの局在と共焦点内視鏡画像との整合性が観察された。さらに、共焦点内視鏡で観察された画像と、今回得られたfluoresceinの局在の観察により、静注されたfluoresceinが腺管周囲の血管叢より検出され間質に拡がり、その後腺管が造影され(特に表層部に強く)、さらに腺管腔より排出されるという、微細な局所のphysiological functionの評価としても有用であることが

示唆された。共焦点内視鏡による観察は、virtual biopsyとしてのarchitectural structureの評価としてだけでなく、physiological functionの評価にも利用可能と考えられ、炎症性腸疾患などの炎症後の再生粘膜の評価、腫瘍部での本来有する機能の腫瘍化による変化、など多岐にわたる目的に応用できる可能性があり、将来、有望な検査方法の一つとなる可能性があると考えられた。

また、内視鏡の生検チャンネルプローブタイプのレーザー共焦点顕微鏡の開発を行った。オリンパス社と共同で、外径3.4mmのプローブを試作、生体内での正常食道のLCMの像を獲得することに成功した。この手法を「Endomicroscopy(内視顕微鏡)」と名付けた。また、光学レンズ系のみによる接触型拡大内視鏡を全く新たに開発し、このEndo-Cytoscopy system(Prototype, Olympus)によって、生体内で、生きた健常細胞および生きた癌細胞の観察に成功した。本システムは、外径3.4mmのカテーテル型の超拡大内視鏡を用いる。500倍あるいは1000倍を越える倍率での観察が可能で、画質、画像獲得の再現性の高さでは極めて優れており、とくに100倍の画像は、Gold standardである細胞診の画像に匹敵する。500倍はピットパターンなどの構造異型を観察するのに適しており、一方、1000倍は細胞1つ1つの観察が可能で細胞異型をみることも可能である。したがって、目的に応じた使い分けが可能である。また同じ倍率であっても、焦点深度を変更した検討もおこなっており、表層の観察とやや深層の細胞の観察の検討をおこなっている。このような工夫により、仮想生検に一步一步近づきつつあると考えている。現在、1500倍の超拡大内視鏡の作成もおこなっている。

4) 内視鏡治療機器・材料の開発

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)において、病変を一括切除するために、近年粘膜を切開し、粘膜下層を剥離する切開剥離法が開発された。ITナイフ等の新たな内視鏡的切開器具の開発によって内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)が可能となり、根治性が高く局所遺残再発率の低い手技として浸透しつつある。しかしながら、ESDは手技の技術的な難易度が高く習熟に長時間を要する。また出血・穿孔といった偶発症の頻度が高いことから、一般的に普及するには、技術トレーニングに加え、新たな処置具の開発が求められている。モノポーラーデバイスにおいては、構造は単純であるが、局所電流は胃壁を貫通してしまうため、必然的に穿孔ならびに深く切り込んでしまうことがおこりやすい。また、対極版との距離も遠いため電氣的な不安定さが起こりやすく高出力での使用を余儀

なくさせられ、組織に与える障害も多いデメリットがある。これらに対してバイポーラー処置具は拡散電極および能動電極の両極を処置具に設け、近接した電極間で通電を行うため、低出力で切除部位にのみ高周波電流を流すことになり、モノポーラー処置具に比べ安全性の高いシステムとして評価されている。バイポーラーデバイスについては、対極板が存在せず切開・凝固局所のみ電流密度分布になるため、局所電流は胃壁を貫通することがなく穿孔や深く切り込んでしまうことも少ない。しかも、電流密度はきわめて高くなることから低出力での使用が可能となる。しかしながら、いくつかのバイポーラーデバイスが内視鏡処置具として製品化にはいたっていないものの、処置具としての安定性・操作性からモノポーラーデバイスから移行しなかったのも現実である。

1) IT ナイフの電気的問題点

IT ナイフの問題点は、構造的に電氣的に不安定な要素をもつことである(図1)。ナイフ金属部と切開部との接触面積の状態が内視鏡操作によって一定しないため電氣密度が安定しない。そのため、切開能が安定せず、不用意に深切りやこげるといった現象が起こってしまう。しかし、他のデバイス(フックナイフ、フレックスナイフ)に比し、凝固能(止血効果)は、本来は、優れているデバイスであるとも考えられる。特に、ナイフ部での安定した粘膜層への接触抵抗が必要であると考えられた。

2) バイポーラー化における工夫

ゼオンメディカル株式会社より発売されているゼメックスバイポーラスネア B-WAVE は、バイオワイヤーとシース先端にそれぞれの電極を配した全く新しい形状を有したものである。このタイプの形状であれば、理論的には絶縁形状は、シース電極で行えばよくワイヤー部にデッドスペースがなく、「切れ残り」現象も軽減される。しかしながらワイヤーループの径による電流密度の変化が大きく、切開能力が組織の切開の進行につれ急速に変化する問題がおこる。

3) バイポーラーニードルナイフ(ゼメックス B-Knife)への応用

上記のバイポーラータイプのスネアを改良したものがゼメックス B-Knife である。拡散電極をシース部先端に配し、能動電極であるナイフに特殊樹脂をコーティングすることにより単位面積当たりの電流、すなわち電流密度を高くするように調整している。結果として、バイポーラー型の出力特性を有することとなり、低出力でシャープな切開が可能とした。この構造がよいことは、高周波電流がナイフ部からシース部先端に向かって流れるため

粘膜近層では切開作用、遠層では凝固作用を主に生じさせ、ナイフ部先端から筋層部へ向かって流れる高周波電流を軽減させることができ、従来のニードルナイフに比較し先端による穿孔が起こりにくい。ある意味 IT ナイフと同様の電氣的切開特性を持つと考えられる。IT ナイフと異なり先端にチップを有しないことからナイフ部形状は、いろいろな角度・方向で切開可能であり、マーキング・切開・剥離に使用が可能である。現実的には、IT ナイフとフレックス・フックナイフの中間に位置する。

現在、先端が針状であるタイプとループタイプが存在する。前者は、粘膜切開と粘膜下層剥離、後者については、粘膜下層剥離と止血に用いられる。本来は、胃 ESD のために開発したが、他のデバイスと比較し、急速に大腸領域における利用が増加している。現在、大腸 ESD は、controversial な位置づけであるが既に国内で 30 施設、数百症例に本ナイフでの ESD が使用され高い評価を受けている。

バイポーラーニードルナイフ(ゼメックス B-Knife)の問題点

現時点では、止血・フードなどのサポート用デバイスがまだそろっていないため、現時点では従来のデバイスのサポート的位置づけでありその最終評価は未知である。また、IT ナイフとことなり、先端が 100%絶縁されているわけではないことも留意すべきである。

さらに腫瘍親和性光感受性物質を注入し、腫瘍にレーザー光を照射して生じる活性酸素により腫瘍を選択的に死滅させる方法である光線力学的療法(PDT)は、粘膜下層へ浸潤した癌に対して有効であり、EMR と組み合わせることで、局所制御能を上昇させる方法として期待されている。しかし面順次式電子スコープでは観察不能であるため、ファイバースコープで施行されている現状に対して、特殊フィルターを開発し、電子スコープでの病変観察するための試作器を完成させた。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、薬剤の特性に関する研究および光学機器の開発研究は、in vitro あるいは動物実験にて行った。実験は各研究機関の動物委員会の規定に従った。臨床的検討においては患者への説明と同意を得て実施した。得られた検討結果は、患者本人が特定できないようにプライバシーの保護に特に配慮した。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Chin J Dig Dis. 2005;6(3):119-21.
2. Yao K., Sou S., et al. Novel Zoom Endoscopy Technique for Visualizing the Microvascular Architecture in Gastric Mucosa. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 3(7):S23-S26, 2005
3. Nakaniwa N, Ogihara T Newly developed autofluorescence imaging videoscope system for the detection of colonic neoplasms, Digestive Endoscopy, 17, 235-240, 2005
4. Uedo N, Iishi H, A novel videoendoscopy system using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophago-gastric cancers. Gastrointest Endosc, 62:521-8. 2005
5. Ito-S., et al. Principle and clinical usefulness of the infrared fluorescence endoscopy. J Med Invest, 53:1-8, 2006
6. Inoue H, Kudo S, Technology Insight: novel endoscopic imaging techniques towards the *in vivo* observation of living cancer cells in the gastrointestinal tract. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2005; 2: 31-37.
7. Tajiri, H., Future perspectives of gastrointestinal endoscopy and joint academic-industrial research following technological innovation in medical and biological engineering, Dig Endosc, 17:S97-S104, 2005
8. Hayashi T. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 2005 Mar;96(3):176-82. 2005

日本語論文

1. ○小野裕之他 早期胃癌に対するESD切除成績と切除困難例の特徴胃と腸41巻1号 Page37-44、2006
2. 八尾建史、宗 祐人、他. 早期胃癌診断の現況と将来—内視鏡の立場から 拡大内視鏡と切開・剥離法は早期胃癌診断をどう変えたか? 胃と腸 40(1):49-64、2005.
3. 炭山和毅、田尻久雄ほか、切開・剥離法(ESD)に必要な胃癌術前診断—新しい診断法 : narrow band imaging (NBI)、胃と腸、40:809-816、2005.
4. 荻原達雄 自家蛍光観察. 消化器内視鏡 17: 744-749