

当院における内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の現状

内科 筑木 隆雄、高谷 昌弘、高木慎二郎、難波真太郎
 青山 祐樹、織田 崇志、森下 博文、奥新 浩晃
 岡山大学消化器内科 神崎 洋光

要旨

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は、消化管腫瘍を一括切除できる有用な方法であり、当院では年間134例施行している。今回、当院におけるESDの成績をまとめたので報告する。

対象は、2014年10月から2016年9月までの2年間に当院で施行したESD症例であり、これらの症例を解析した。

結果

症例数は、食道20例、胃152例、大腸69例であった。平均年齢は、食道70.7歳、胃71.2歳、大腸65.1歳であった。病変サイズの中央値は、食道15.5mm、胃15mm、大腸36mmであった。使用デバイスは食道ではムコセクトーム50%、胃ではIT2ナイフ91.5%、大腸ではデュアルナイフ94.2%であった。切除時間の中央値は食道80分、胃83分、大腸64分だった。一括切除率は、食道100%、胃99.3%、大腸95.7%であった。組織型は食道の80%が扁平上皮癌、胃の68.4%が分化型腺癌であった。大腸では腺癌

や腺腫以外に、消化管神経内分泌腫瘍の割合が11.6%と多かった。治癒切除率は食道90%、胃89.5%、大腸89.9%であった。

結論

当院におけるESDは、一括切除率は良好であるが、切除時間や非治癒切除症例などに関する課題がある。さらなる症例の蓄積と検証によって診断と治療の向上をはかる必要がある。

本文

はじめに

従来、消化管の早期癌を内視鏡で切除する場合、病変の下に生理食塩水を局所注射して膨隆させてから、ループ状のワイヤーで絞扼して高周波で切除する方法 (内視鏡的粘膜切除術 (EMR)) が行われていた。しかし、サイズの大きな癌では分割切除になるため、病理学的に正確な深達度診断ができないために、切除後の局所再発が問題になっていた。一方、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は内視鏡の鉗子口か

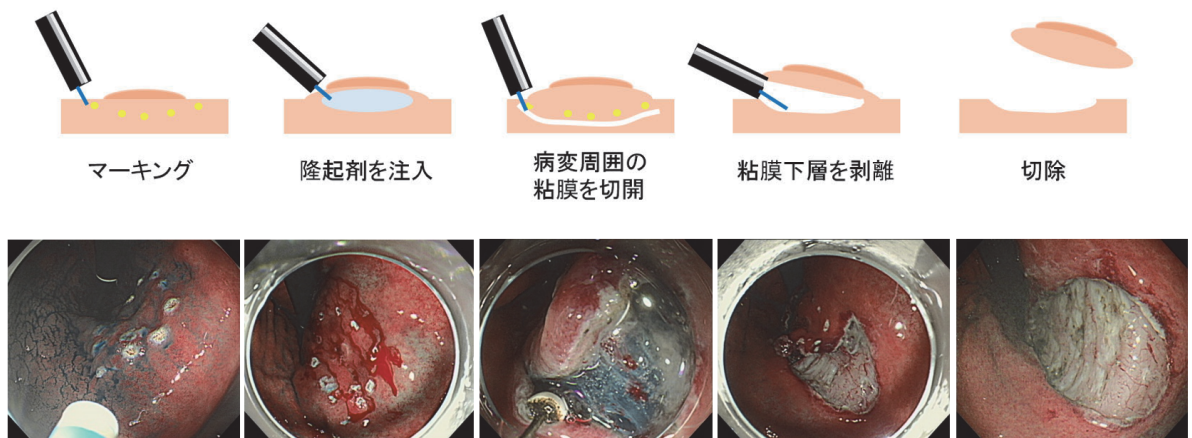


図1 ESDの手順

ら高周波ナイフを出して、直視下に腫瘍の境界を確認しながら周囲の正常粘膜も含めて切除する方法であり（図1）、広範囲に広がる病変でも一括切除できるため、切除後の正確な病理診断が可能である。¹⁾

ESDは1996年に国立病院機構静岡がんセンターの小野がITナイフを開発したことを契機に急速に普及し、2007年には胃癌に対して保険適応になり、2008年には食道癌、2012年には大腸癌に対して保険適応になった。当院でも保険適応になった2007年から導入しており、2016年には年間約134例施行している。

今回、当院における最近のESDについての治療成績・現状を報告する。

対象と方法

2014年10月から2016年9月までの2年間に当院で施行したESD症例について、患者背景、病変の部位・形態・サイズ、使用したデバイス、切除時間、一括切除率、治療切除率、偶発症、組織型について解析した。切除時間は病変周囲のマーキング終了から切除終了までの時間を測定した。治療切除の定義は、一括切除かつ断端陰性かつ脈管侵襲陰性と定義した。食道癌のESD適応病変は、深達度が上皮内～粘膜固有層までで周在性が3分の2以下（絶対適応）と、深達度が粘膜筋板～粘膜下層浅層で脈管侵襲陰性、周在性が広い病変（相対適応）も含めた²⁾。胃癌のESD適応病変は、①分化型で潰瘍がなく深達度が粘膜内であれば大きさは問わない、②分化型で潰瘍ありなら深達度が粘膜内かつサイズ3cm以内、③分化型で潰瘍がなく深達度が粘膜下層の浅層であればサイズ3cm以下まで、④未分化型であれば、深達度粘膜内かつサイズ2cm以下とした^{3) 4) 5)}（表1）。大腸癌のESD適応病変は、高分化・中分化型腺癌で粘膜内癌および粘膜下層への軽度（1000μm未満）で脈管侵襲陰性の病変のうち、従来のEMR法では一括切除後困難と判断されるものとした⁶⁾。治療前診断で適応病変と判断さ

れたが、切除後の病理診断で適応外と判断されたものは、追加治療の説明をしたが、実際には経過観察症例もあるため、このような症例数も集計した。偶発症における後出血は、吐下血またはHb 2g/dl以上の低下とし、翌日の内視鏡における少量出血および出血予防のための止血術は含めなかった。

表1 胃癌に対する内視鏡治療の適応

（胃癌治療ガイドライン第4版（2014年5月改訂））

| 深達度 | 潰瘍 | 分化型 | | 未分化型 | |
|--------------------------|----|-------|-------|-------|-------|
| M 粘膜内癌 | なし | 2cm以下 | 2cm越え | 2cm以下 | 2cm越え |
| | あり | 3cm以下 | 3cm越え | 2cm以下 | 2cm越え |
| SM1 粘膜下層浸潤 500μm未満 | | 3cm以下 | 3cm越え | | |

■ 絶対適応病変 ■ 適応拡大病変 ■ 適応外病変

結果

2014年10月から2016年9月の2年間でESDを施行した症例数は、食道20例、胃152例、大腸69例であった。患者背景を表2に示す。食道・胃では男性が多く、大腸では男女はほぼ同数であった。年齢の平均は約70歳であるが、最高齢では88歳の症例があった。病変部位は、食道部は中部食道が多く大腸では直腸が多かった。胃は上部が少なかった。病変の形態については、大腸では粘膜下腫瘍を13%認めた。これらの多くは消化管内分泌腫瘍（カルチノイド）

表2 患者背景

| | 食道 (n=20) | 胃 (n=152) | 大腸 (n=69) |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 性別 男/女 | 18 / 2 | 105 / 47 | 38 / 31 |
| 平均年齢 (範囲) | 70.7歳 (59~84歳) | 71.2歳 (38~88歳) | 65.1歳 (28~86歳) |
| 病変の部位 | 上部 2例 (10%) 中部 13例 (65%) 下部 2例 (10%) 接合部 3例 (15%) | U 21例 (13.8%) M 66例 (43.4%) L 65例 (42.8%) (術後胃 4例 (2.6%)) | 直腸 25例 (36.2%) S状 8例 (11.6%) 下行 1例 (1.5%) 横行 15例 (21.7%) 上行 13例 (18.8%) 盲腸 7例 (10.1%) |
| 病変の形態 | I 0 IIa 0 IIb 8例 (40%) IIc 11例 (55%) IIc+ IIb 1例 (5%) | I 7例 (4.6%) IIa 51例 (33.5%) IIb 10例 (6.6%) IIc 74例 (48.7%) その他 10例 (6.6%) | IIa 8例 (11.6%) LST-G 37例 (53.6%) LST-NG 6例 (8.7%) Is 6例 (8.7%) Isp 3例 (4.4%) SMT 9例 (13%) |
| 病変サイズ 中央値 (範囲) | 15.5 mm (3~28 mm) | 15 mm (1~55 mm) | 36mm (13~55mm) |

表3 治療成績

| | 食道 (n=20) | 胃 (n=152) | 大腸 (n=69) |
|----------|------------|--------------|-------------|
| 主デバイス | | | |
| IT2ナイフ | 3例 (15%) | 139例 (91.5%) | 0 |
| デュアルナイフ | 2例 (10%) | 1例 (6.6%) | 65例 (94.2%) |
| フラッシュナイフ | 3例 (15%) | 12例 (7.9%) | 4例 (5.8%) |
| ムコゼクトーム | 12例 (50%) | 0 | 0 |
| 切除サイズ | 30 mm | 36 mm | 27mm |
| 中央値(範囲) | (18~46 mm) | (18~80 mm) | (7mm~50mm) |
| 切除時間*1 | 80分 | 83分 | 64分 |
| 中央値(範囲) | (40~150分) | (13~480分) | (25~210分) |
| 一括切除 | 20例 (100%) | 151例 (99.3%) | 66例 (95.7%) |
| 偶発症 | | | |
| 翌日止血術 | 0 | 33例 (21.7%) | 0 |
| 後出血** | 0 | 9例 (5.9%) | 4例 (5.8%) |
| 穿孔 (術中) | 0 | 4例 (2.6%) | 0 |
| 穿孔 (術後) | 0 | 1例 (0.7%) | 0 |

*1 マーキング終了から切除終了まで
*2 吐下血またはHb 2g/dl以上の低下

である。病変サイズの平均値は、食道・胃では15mm、大腸では36mmであった。

治療成績を表3に示す。使用デバイスは、食道では最初の切開時に先端系デバイス（フラッシュナイフ・デュアルナイフ）を用いた後に、剥離する際にムコゼクトーム（図2）を使用する症例が多かった。胃ではIT2ナイフを使用する症例が多く、大腸ではデュアルナイフを使用する症例が多かった。切除サイズの中央値は約3cmであった。胃では最大8cmの症例があった。切除時間の中央値は、食道と胃で約80分、大腸で64分であった。一括切除率は食道では100%、胃では99.3%、大腸では95.7%であった。偶発症は食道では認めなかったが、炎症反応高値のために食事開始を延期した症例を3例認めた。胃では翌日に止血術を行った症例が21.7%、後出血5.9%であった。術中穿孔を4例認めたが、いずれもクリップによる縫縮を行い保存的に治療した。1例に術後穿孔を認めたが、



図2 ESDに使用するデバイス

表4 病理診断と追加治療

| | 食道 (n=20) | 胃 (n=152) | 大腸 (n=69) |
|--------|-----------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 組織型*1 | | | |
| 異形成 | 1例 (5%) | 管状腺腫 8例 (25.0%) 分化型腺癌 | 管状腺腫 37例 (53.6%) low grade 23例 (33.3%) focal high grade 7例 (10.1%) |
| SCC | 16例 (80%) | 104例 (68.4%) | 7例 (10.1%) |
| 高分化型 | 8例 (40%) | tub1 83例 (54.6%) | 4例 (5.8%) |
| 中分化型 | 8例 (40%) | tub2 19例 (12.5%) | 27例 (39.1%) |
| 高分化型腺癌 | 3例 (15%) | pap 2例 (1.3%) | 4例 (5.8%) |
| | | 低分化/未分化型腺癌 6例 (4.0%) | 15例 (21.8%) |
| | | por 3例 (2.0%) | 4例 (5.8%) |
| | | sig 3例 (2.0%) | 8例 (11.6%) |
| | | NET-G1 1例 (0.6%) | 1例 (1.5%) |
| | | 特殊型 1例 (0.6%) | |
| | | 癌なし 2例 (1.3%) | |
| 治癒切除*2 | 18例 (90%) | 136例 (89.5%) | 62例 (89.9%) |
| 断端陽性 | 0 | 3例 (2%) | 2例 (2.9%) |
| 脈管侵襲陽性 | 2例 (10%) | 10例 (6.6%) | 6例 (8.7%) |
| 追加治療あり | 2例 (10%) | 9例 (5.6%) | 4例 (5.7%) |

*1 SCC:扁平上皮癌, tub1:高分化型腺癌, tub2:中分化型腺癌, por:低分化型腺癌, sig:印環細胞癌
SSA/P: sessile serrated adenoma/polyp, NET:神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor) 従来のカチニド
*2 治癒切除:一括切除かつ断端陰性かつ脈管侵襲陰性

食事開始前であったため絶食と抗生剤による保存的治療で治療した。

病理診断と追加治療について表4にまとめた。病変の組織型は、食道は扁平上皮癌が80%であり、腺癌は15%であった。胃は管状腺腫が25%、分化型腺癌が68%、低分化・未分化型腺癌が4.0%であった。消化管神経内分泌腫瘍（NET）を1例みとめた。特殊型の一例はcarcinoma with enteroblastic differentiationという組織型であった。切除標本に腫瘍細胞を指摘されなかった症例を2例認めた。治癒切除率は、食道90%、胃89.5%、大腸89.9%であった。癌に関してのみ治癒切除率を求めると、食道癌は100%、胃癌は99%、大腸癌は94%であった（図3）。断端陽性率は食道0%、胃は2%、大腸は2.9%であった。胃は1例が水平断陽性であり、2例は垂直断端陽性であった。胃では、非治癒切除や

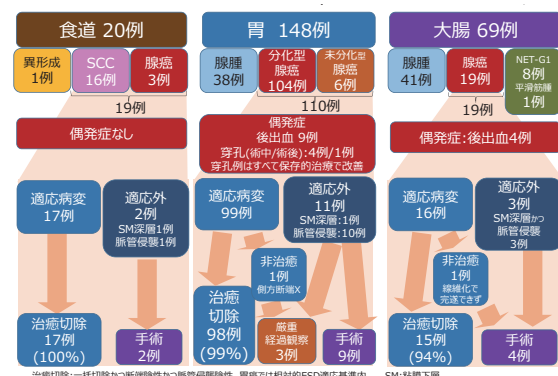


図3 当院におけるESDの成績（2014年10月-2016年9月：2年間）

適応外症例に対して、嚴重経過観察をしている症例が3例あるが、現時点で再発はしていない。

図4に2008年以降のESD件数をしめす。ESDの件数は導入直後の2008年では年間43例であったが、2015年には年間100例を越えるようになり、2016年では年間134例であった。

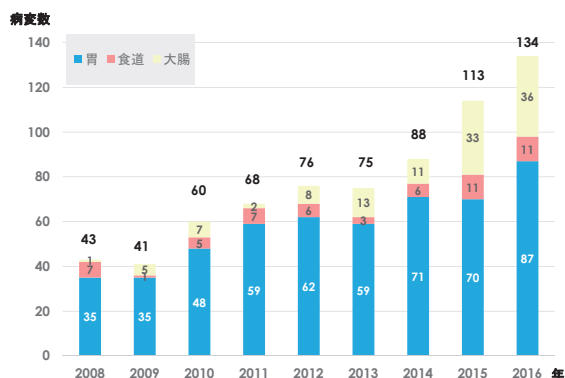


図4 当院におけるESDの件数（2008年以降）

考察

当院におけるESDの現状をまとめた。当院でESDを施行している医師は計6名である。その内訳は常勤医3名、非常勤医1名、後期研修医2名である。ESD導入当初は胃が大部分を占めていたが、近年では食道や大腸症例も増加している（図4）。

患者背景については、年齢平均が70歳であり、80歳以上の症例も行っている。高齢化社会に伴い、心疾患や脳血管障害の治療および予防として抗血栓薬を服用する人が増えてきており、今後治療後の出血の割合が多くなる可能性がある。

使用デバイスは各施設によって異なっているが、当院の特徴としては、食道でムコゼクトーム、胃でIT2ナイフを頻用していることがあげられる。ムコゼクトーム（図2）は岡山大学病院の河原が開発したデバイスであり、その特徴は、安全に癌の粘膜下層の組織を剥離するために絶縁領域を増やし、流れると合併症をおこす管腔の外側向きの電流をカットし内側向きにのみ流れるような設計になっていることである。従来のデバイスよりも治療時間の短縮と偶発症

の低下が期待できるために⁷⁾ 主なデバイスとして使用している。

切除時間は、大部分の症例は1時間から2時間のあいだであるが、非常に長時間かかる症例もある。長時間を要する症例は、線維化のある症例や胃では体部大弯の症例が多い。最近では糸付クリップを病変にかけてトラクションをかける工夫を行うことで処置時間の短縮をはかっている（図5）⁸⁾。

一括切除率は95%以上の高い成績だが、施設によって扱っている病変の難易度が異なるため、単純に数値を他の施設と比べることができない。難易度の高い症例に対しても高い一括切除率を維持するために、切除手順の治療前後の検討と検証、治療戦略の情報収集や開発などが必要である。

病変の組織型について、大腸では一般的な大腸腫瘍（腺腫や腺癌）以外に、消化管神経内分泌腫瘍（NET）の割合が11.6%にのぼっている。消化管NETは、深達度が粘膜下層の症例がほとんどであることから、当院では治療方法として深部断端陰性率が良好なESD⁹⁾を選択している。

切除後に深部断端陽性あるいは脈管侵襲陽性のために追加治療の必要であることが判明した症例は、食道で10%、胃で6.6%、大腸で8.7%にみとめた。深達度診断の精度を上げるために、術前と術後の深達度診断の比較検討が必要である。また、最初から手術にまわった症例のうち

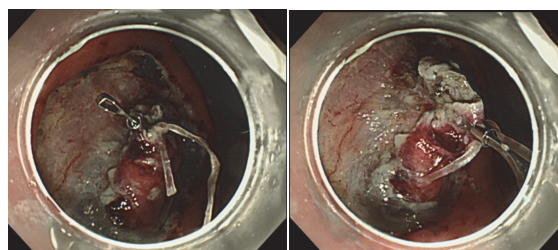


図5 糸付クリップ法

糸をつけたクリップを病変側辺縁に取り付けて牽引することで、良好視野とカウンタートラクションを得ることができる。

深達度が浅くて内視鏡治療が可能であった症例もみられるが、今回はこのような症例についての詳細な解析できていない。今後は、手術症例の深達度の詳細な検討も行う必要がある。

結論

当院におけるESDの件数は増加傾向であり、一括切除率は良好であるが、切除時間や追加治療の必要な症例などに関する課題もある。今後も、さらなる症例の蓄積と治療手順や治療前後の診断を検証することによって、内視鏡診断とESD治療技術の向上を図る必要がある。

文献

- 1) Ono H: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Chin J Dig Dis. 2005;6 (3) :119-21.
- 2) 日本食道学会編. 食道癌診断・治療ガイドライン2012年4月版第3版. 金原出版;2012
- 3) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン2014年5月改訂 第4版. 金原出版; 2014, P.21
- 4) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers: Gastric Cancer;2000 .P219-225.
- 5) Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer:Gastric Cancer. 2009. P.148-52.
- 6) 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン - 医師用2014年版. 金原出版;2014, P.48
- 7) Kawahara Y, Hori K, Takenaka R, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal cancer using the Mucosectom2 device: a feasibility study: Endoscopy, 2013, Jul 24.
- 8) 村瀬貴之、前川 智、安 泰善. 糸付クリップを用いたESDの工夫 ゼオクリップを

使用した作成が簡便な糸付クリップ法. 日本消化器内視鏡学会雑誌2014;59(9):3376-3377.

- 9) Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection with needle-knife over endoscopic mucosal resection for small rectal carcinoid tumors; A retrospective study. Surg Endosc.2010, 24 (10) :2607-2612