

特集：ここまでの低侵襲性がん治療の進歩 Part2

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術

Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer

佐々木 俊哉 船越 和博 栗田 聡 青柳 智也
 本山 展隆 成澤 林太郎 加藤 俊幸

Shunya SASAKI, Kazuhiro FUNAKOSHI, So KURITA, Tomoya AOYAGI,
 Hirotaka MOTOYAMA, Rintaro NARISAWA and Toshiyuki KATO

要 旨

早期胃癌に対する内視鏡的切除は、1990年代後半に開発された内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)によって、2cmを超える病変や潰瘍瘢痕合併例でも一括切除が可能となり、切除成績が飛躍的に向上した。機能温存やQOLの面から外科手術に比し侵襲の少ない治療法である一方、適応の拡大については安全性や長期予後の評価が必要である。当院でも2006年5月から本格的に導入を開始し、2013年4月までに729例842病変に施行してきた。全病変における一括切除率は99.0%、一括完全切除率は97.1%と良好な結果であった。偶発症として後出血を25例(3.4%)、穿孔を8例(1.1%)、穿孔後の腹膜炎による治療関連死を1例(0.1%)に認めた。今後も確実性と安全性の向上に努めていく必要がある。

はじめに

早期胃癌に対する治療選択には外科手術と内視鏡的切除があるが、機能温存やQuality of life (QOL)の面から、より低侵襲な治療として内視鏡的切除の果たす役割は大きい。特に1990年代後半に開発された内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)の登場によって、それまで切除が困難であった病変でも一括切除が可能となり、切除成績が飛躍的に向上した。本稿では、早期胃癌に対する内視鏡的切除と当科での現状について概説する。

I 早期胃癌に対する内視鏡的切除の変遷

早期胃癌に対する内視鏡的切除は、1960年代に隆起型早期胃癌に対して行われたポリペクトミーが始まりとされる。1980年代には、ERHSE(endoscopic resection with local injection of hypertonic saline-epinephrine solution)法¹⁾やstrip biopsy法²⁾といった、局注で隆起させた病変を把持鉗子で持ち上げ、スネアで絞扼して切除するEMR(endoscopic mucosal resection)が開発された。1990年代には、内視鏡の先端にプラスチックキャップを装着して行うEMRC(EMR using a cap)法³⁾等、より簡便な方法も登場

した。しかしEMRではスネアが掛かった部分しか切除できないという手技の制約上、一括切除可能な大きさには限界があり、分割切除率及び局所再発率が高いことが問題であった。

これらの問題に対応するため、1999年に細川らが針状ナイフの先端にセラミックの絶縁チップを装着したITナイフ(insulation-tipped diathermic knife)を作成⁴⁾、さらに小山らがフックナイフ⁵⁾、矢作らがフレックスナイフ⁶⁾を発表、これら切除用デバイスを用いて病変周囲を切開した後、粘膜下層を剥離するESDが開発された。2cmを超える大きな病変や潰瘍(UL)瘢痕を合併した病変など、これまでは内視鏡的切除が困難であった病変でも一括切除が可能となり、より低侵襲かつ根治を望める治療として注目を集めた。当初は手技の困難さから出血や穿孔といった偶発症の危険性が高いことが問題となったが、切除用デバイスや高周波装置、止血鉗子等の改良、より膨隆維持時間の長いヒアルロン酸ナトリウムの局注⁷⁾等の工夫により、安全性と確実性の向上が図られていった。また各種学会や研究会、ライブデモンストラレーションも各地で盛んに開催され、ESDは全国各地に普及するようになり、2006年保険収載されるに至った。

II 内視鏡的切除の適応

胃癌治療ガイドライン⁸⁾には、内視鏡的切除における適応の原則として「リンパ節転移の可能性が極めて低く、腫瘍が一括切除できる大きさと部位にあること」、絶対適応病変として「2cm以下の肉眼的粘膜内癌（cT1a）と診断される分化型癌。肉眼型は問わないが、UL(-)に限る」と記載されている。これはEMRで安全に一括切除可能な大きさが2cmまでと考えられたことによるが、より大きな病変でも一括切除可能なESDの登場により、適応の拡大が議論されるようになった。

早期胃癌外科手術例の他病死を除いた5年生存率は、粘膜内癌で99.3%、粘膜下層浸潤癌で96.7%と報告されており⁹⁾、予想されるリンパ節転移率が粘膜内癌で約1%、粘膜下層浸潤癌で約3%以下であれば内視鏡的切除が許容されると考えられている。Gotodaら¹⁰⁾やHirasawaら¹¹⁾の外科切除例におけるリンパ節転移の検討を基に、①2cmを超えるUL(-)の分化型粘膜内癌、②3cm以下のUL(+)¹¹⁾の分化型粘膜内癌、③2cm以下のUL(-)の未分化型粘膜内癌、④3cm以下のUL(-)、分化型SM1癌については、脈管侵襲がない場合には前述の基準を満たすESD適応拡大病変と考えられている。しかし胃癌治療ガイドラインには、「現時点においては、適応拡大ESDが生命予後と安全性に関して外科切除成績と同等の成

績が得られるという十分なエビデンスに乏しいため、臨床試験として行われるべき」とも記載されており、安易に適応拡大病変にESDが行われている現状に注意を促している。現在前向き第II相試験として上記①②を対象としたJCOG0607試験¹²⁾、③を対象にしたJCOG1009/1010試験¹³⁾が進行している（いずれも症例集積は終了し追跡期間中）。

III ESDの実際

ESD手技の実際を図1に示す。使用スコープはGIF-Q260J（オリンパス社製）、高周波装置はVIO300D（ERBE社製）、切除用デバイスはITナイフ2（オリンパス社製）¹⁴⁾を使用している。まず病変を狭帯域光観察（narrow band imaging：NBI）、インジゴカルミン色素散布を併用しながら注意深く観察し（図1-a）、病変周囲に5mm程度のマージンを取りながらマーキングを行う（図1-b）。その後インジゴカルミン及びエピネフリンを付加した生理食塩水をマーキングの周囲に局注、さらにITナイフ2の先端チップを挿入するための粘膜切開（プレカット）を行い、そこを起点に病変周囲の粘膜を全周性に切開していく（図1-c）。粘膜下層にも適宜局注を追加しながら、病変の剥離を進め切除する（図1-d、e）。後出血予防のため、潰瘍底に露出した血管を止血鉗子で凝固、必要に応じ止血用クリップを追加して手技を終了する。

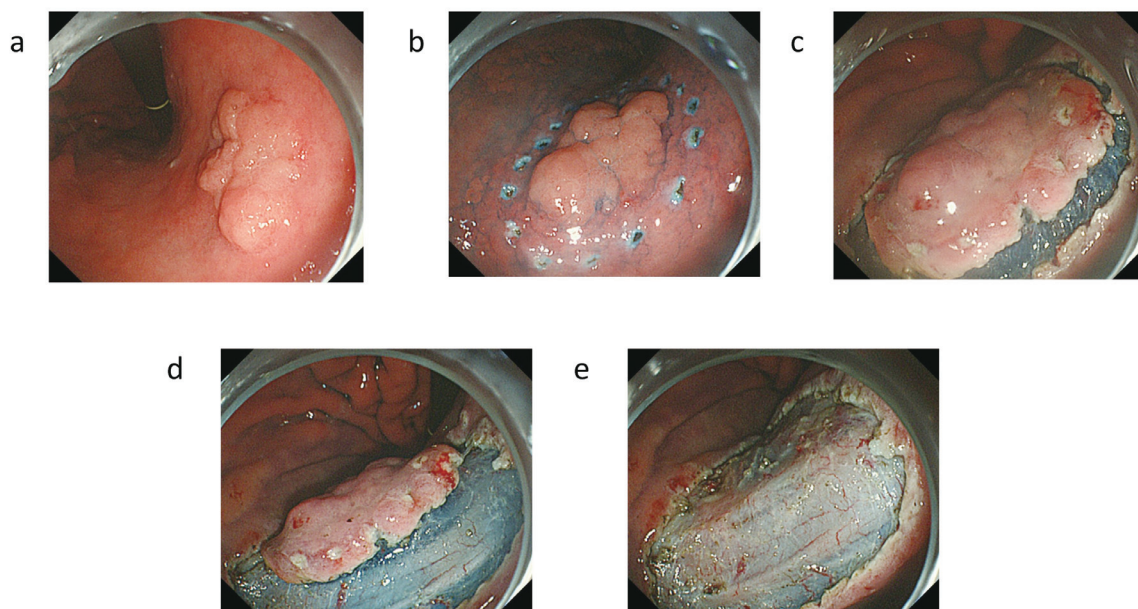


図1 ESD手技の実際

- a. 胃体下部小弯に、25mm大の0-IIa病変を認める。
- b. 病変周囲にマーキングを行う。
- c. 局注後、病変周囲を全周性に切開する。
- d. 粘膜下層を剥離する。
- e. 病変切除後。一括完全切除であった。

IV 当科の現状

当科でも2006年5月から本格的にESDの導入を開始し、2013年4月までに729例842病変の早期胃癌に対してESDを施行してきた(図2)。男女比は2.5:1、年齢中央値は72歳(40-93歳)、局在ではL領域、M領域が多く、残胃や胃管の病変も計25例に施行してきた。平均腫瘍径は15.9mm(0.5-73mm)であり、胃癌治療ガイドラインによる絶対適応病変は567病変、適応拡大病変は223病変、適応外病変は52病変であった(表1)。

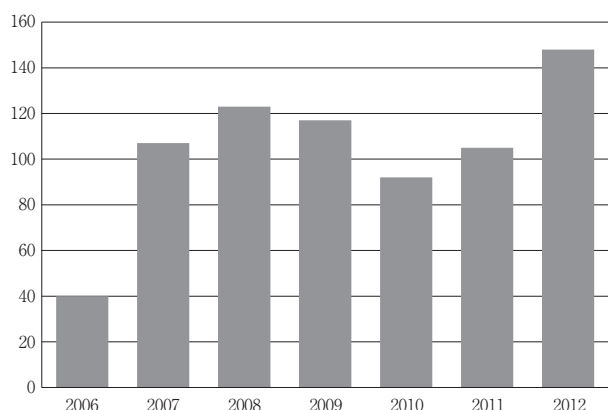


図2 当科における早期胃癌に対するESD施行件数の年次推移

平均の手術時間は67.2分(15-270分)、全病変における一括切除率は99.0%(絶対適応99.6%、適応拡大98.2%、適応外96.1%)であった。一括切除か

つ側方断端、深部断端ともに陰性を満たす場合を一括完全切除と定義すると、97.1%(絶対適応98.7%、適応拡大95.5%、適応外86.5%)と良好な結果であった(表2)。一括完全切除とならなかった24例を検討した結果、診断的要因として側方範囲診断の誤り、適応外病変での深達度SM2浸潤、技術的要因として潰瘍瘢痕や残胃・胃管縫合線の影響、病変が幽門輪上等の切除困難部位に存在することが主な原因であった(表3)。

偶発症として後出血を25例(3.4%)、穿孔を8例(1.1%)に認め、うち4例(出血1例、穿孔3例)で外科手術を要した(表4)。外科手術を行った症例のうち1例は、腹膜炎が重篤化し死亡された。他疾患に対しステロイド定期投与中であったことが重篤化の一因と考えられた。

病理結果により追加手術が施行された症例は39例であった。追跡期間中央値54ヵ月(3-87ヵ月)において40例の死亡が確認されたが、治療関連死1例と、ESD施行6年後に他部位に発症した進行胃癌が原因で死亡した1例の、計2例以外に原病死は認めなかった。

V 今後の課題

ESDの登場により、これまで外科手術が選択されていた症例でも内視鏡的に一括切除が可能となり、より低侵襲な治療を行えるようになったが、治療の確実性と安全性、長期予後の評価が重要である。

確実性について、当科での一括切除率及び一括完全切除率はそれぞれ99.0%、97.1%と良好な結果であったが、さらに確実性を向上させるためには診断

表1 患者背景

	症例数 / 病変数	729 / 842
性別	男/女	520 / 209
年齢(歳)	中央値 (範囲)	72 (40-93)
部位	U / M / L / 残胃 / 胃管	67 / 276 / 469 / 20 / 5
腫瘍径(mm)	平均(範囲)	15.8 (0.5-73)
	≤20mm / 21-30mm / 31mm ≤	638 / 123 / 78
潰瘍(UL)有無	無 / 有	791 / 51
深達度	m / sm1 / sm2	765 / 45 / 31
組織型	分化型腺癌 / 未分化型腺癌	834 / 6
適応	絶対適応 / 適応拡大 / 適応外	567 / 223 / 52

表2 ESD切除成績

	全病変 (n=842)	絶対適応 (n=567)	適応拡大 (n=221)	適応外 (n=54)
一括切除率	99.0%	99.6%	98.2%	96.1%
一括完全切除率	97.1%	98.7%	95.5%	86.5%

表3 不完全切除の要因

診断的要因	
側方範囲診断誤り	4 (適応拡大 4)
同時多発副病変見落とし	1 (絶対適応 1)
深達度SM2	5 (適応外 5)
技術的要因	
瘢痕、縫合線上病変	6 (絶対適応 1/適応拡大 3/適応外 2)
切除困難部位	5 (絶対適応 2/適応拡大 3)
断端不明	3 (絶対適応 3)

表4 偶発症

出血	25 (3.4%)
穿孔	8 (1.1%)
誤嚥性肺炎	2 (0.3%)
心筋梗塞	1 (0.1%)
胆嚢炎	1 (0.1%)
せん妄	1 (0.1%)
低Na血症	1 (0.1%)
術後狭窄	1 (0.1%)

面及び技術面の精度を増していく必要がある。診断面ではNBI併用拡大観察¹⁵⁾、酢酸インジゴカルミン法 (AIM法)¹⁶⁾ といった観察法の活用が、技術面ではマルチベンディングスコープ¹⁷⁾ や様々な切除用デバイス、補助具の使用が有用と思われる。ただしESDでの切除が困難と予想される病変に対しては、必ずしもESDに固執することなく、外科手術の選択も検討すべきである。その際には、腹腔鏡下手術や腹腔鏡と内視鏡とを併用するLECS (laparoscopy and endoscopy cooperative surgery: 腹腔鏡・内視鏡合同手術)¹⁸⁾ といった、より低侵襲な治療も考慮していく必要がある。

安全性について、Odaら¹⁹⁾ は後出血の頻度を0-15.6%、穿孔は1.2-5.2%と報告しており、当科でも後出血3.4%、穿孔1.1%と同様の結果であった。しかし治療関連死を1例に認めており、安全性の確保は重要な課題と認識している。今後も高齢者や合併症を有するハイリスク症例は増加することが予想される。より安全にESDを施行するためには、術中の手技だけでなく術前の準備や術後管理に細心の注意を払い、偶発症発現時の対応を迅速に行う必要がある。

長期予後について、今回の検討では治療関連死の1例を除き、ESD後の遺残や再発による原病死は

認めなかった。ただしESD後6年目に発症した異時性多発胃癌による原病死を認めており、ESD後も定期的な経過観察と多発癌のサーベイランスを行うことが重要と考えられる。また*H.pylori*感染の症例に対し内視鏡的切除後に除菌を行うことで異時性多発癌の発症を抑制するという結果が報告されており²⁰⁾、*H.pylori*感染例ではESD後に除菌治療を行うことが望ましい。

おわりに

早期胃癌に対する内視鏡的切除について、当科での現状も含めて概説した。早期胃癌に対する内視鏡的切除は低侵襲であるだけでなく、確実性や安全性を高いレベルで保ちながら、根治を目指した治療であるべきである。今後も、これらを実現していくよう努力を重ねていかなければならない。

文 献

- 1) 平尾雅紀, 山崎裕之, 長谷良志男ほか: 胃の腫瘍性病変に対する内視鏡的切除法. *Gastroenterol Endosc.* 25(12): 1942-53, 1983.
- 2) 多田正弘, 村田 誠, 村上不二夫ほか: Strip-off biopsyの開発. *Gastroenterol Endosc.* 26(6): 833-36, 1984.
- 3) 井上晴洋ほか: 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術-透明プラスチックキャップを用いる方法 (EMRC). *Gastroenterol Endosc.* 35(3): 600-07, 1993.
- 4) 細川浩一, 吉田茂昭: 早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. 癌と化学療法. 25(4): 476-83, 1998.
- 5) 小山恒男, 菊池勇一, 友利彰寿ほか: 胃粘膜内癌EMRの適応拡大 一括切除を目指した手技の工夫と成績 (Hookingナイフ法 with Intra-gastric lesion lifting method). *胃と腸.* 37(9): 1155-61, 2002.
- 6) 矢作直久, 藤城光弘, 角嶋直美ほか: 早期胃癌に対する細径スネアを用いたEMRのコツ. *消化器内視鏡.* 14(11): 1741-46, 2002.
- 7) Yamamoto H, Yube T, Isoda N et al: A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 50(2): 251-56, 1999.
- 8) 日本胃癌学会(編): 胃癌治療ガイドライン第3版. 金原出版. 2010.
- 9) 笹子三津留, 木下 平, 丸山圭一: 早期胃癌の予後. *胃と腸.* 28(3): 139-46, 1993.
- 10) 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.* 3(4): 219-25, 2000.
- 11) 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.* 12(3): 148-52, 2009.
- 12) Kurokawa Y, Hasuike N, Ono H, et al: A phase II trial of endoscopic submucosal dissection for mucosal gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0607. *Jpn J Clin Oncol.* 39(7): 464-66, 2009.
- 13) Takizawa K, Takashima A, Kimura A, et al: A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1009/1010. *Jpn J Clin Oncol.* 43(1): 87-91, 2013.
- 14) Ono H, Hasuike N, Inui T, et al: Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: *Gastric Cancer.* 11(1): 47-52, 2008.
- 15) 炭山和毅, 田尻久雄, 貝瀬 満ほか: 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(5): 809-16, 2005.
- 16) 河原祥朗, 川野誠司, 井上雅文ほか: 内視鏡による早期胃癌のIIb進展範囲診断-AIM法を用いた色素内視鏡診断法を中心に. *胃と腸.* 45(1): 50-58, 2010.
- 17) 矢作直久: マルチベンディングスコープ. *消化器内視鏡.* 17(6): 871-873, 2005.
- 18) 比企直樹, 福永 哲, 三木 明ほか: 胃粘膜下腫瘍に対する新しい術式: 腹腔鏡・内視鏡合同胃局所切除. *日消外会誌.* 41(9): 1661-68, 2008.
- 19) Oda I, Suzuki H, Nonaka S, et al: Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 25 (Suppl.1): 71-78, 2013.
- 20) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 372 (9636): 392-97, 2008.