

当院における大腸 ESD（内視鏡的粘膜下層剥離術）の治療成績

多根総合病院 消化器センター・外科¹, 中央検査部², 救急科³

浅井 哲¹ 小川 淳 宏¹ 佐々 成太郎¹ 南原 幹 男¹
 田中 亮¹ 廣岡 紀 文¹ 山口 拓 也¹ 城田 哲 哉¹
 森 琢 児¹ 小川 稔¹ 柳 英 雄³ 門 脇 隆 敏¹
 渡瀬 誠¹ 刀山 五 郎¹ 丹羽 英 記¹ 小川 嘉 誉¹
 吉原 渡²

要 旨

【目的】大腸腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection：以下 ESD）は大きな病変や線維化を伴う病変の一括切除が可能であり臨床的有用性が高い。大腸 ESD は保険未収載だが、当院は先進医療認定施設として施行している。【方法・対象】当院で 2010 年 1 月から 2011 年 8 月までに施行した大腸 ESD11 例の治療成績を検討した。男性 9 例，女性 2 例，平均年齢 70 歳，部位は直腸 5 例（Rb4 例，Rs1 例），上行結腸 3 例，S 状，下行，横行結腸各 1 例ずつであった。【結果】平均腫瘍径 25 mm，平均切除標本径 31 mm，平均手術時間は 95 分，筋層浸潤所見を認め中断した 1 例を除いた一括切除率は 100%，偶発症は微少穿孔 1 例（保存的に軽快）のみであった。【結論】当院における大腸 ESD の治療成績は高い一括切除率と低い偶発症発生率が得られており満足のいく結果であった。

Key words：大腸 ESD；先進医療

はじめに

大腸腺腫性ポリープや側方発育型腫瘍（laterally spreading tumor：以下 LST）は進行大腸癌へ移行しうる前癌病変と考えられており内視鏡的切除の対象となる¹⁾。大腸腫瘍の内視鏡治療はポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection：以下 EMR）が第一選択であるが，腫瘍基部が 2 cm を超える大きな病変はスネアを用いた EMR では多分割切除となりやすく局所再発の頻度も多い²⁻⁵⁾。また SM 浸潤の可能性のある癌に関しては詳細な病理学的評価を可能にする一括切除が理想的である⁶⁾。

消化管腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection：以下 ESD）は，大きな病変や線維化を伴う病変においても分割や遺残することなく完全一括切除が可能であり，診断・治療

の両面において極めて有効性の高い治療法である⁷⁾。胃 ESD は 2006 年，食道 ESD は 2008 年に保険収載され，標準手技として既に確立しつつある。

近年，日本の内視鏡医により ESD が大腸腫瘍に対しても行われるようになり良好な治療成績が報告され⁸⁾，一部の施設で施行されてはいるものの，一方で長い手技時間や高い穿孔率^{8) 9)}，さらには他の内視鏡治療と比較しても高度な技術を要するという問題があり，現在も保険収載されておらず，標準手技として確立されるには至っていない。しかしながら大腸 ESD は 2009 年に先進医療に認定されており，当院では 2010 年より先進医療認定施設として厚生労働省より認定を受け大腸 ESD を施行している。今回はその治療成績を報告する。

対象・方法

当院で2010年1月から2011年8月までに施行した大腸ESD11例の治療成績を検討した。男性9例，女性2例，平均年齢70歳（44～84：中央値75）であった（表1）。

大腸ESDの適応は，EMRでは一括切除が困難な術前深達度診断SM1までの早期癌，またはEMR後癒痕部再発や線維化にて局注時挙上不良な腺腫とした。術前深達度診断は原則的に色素併用拡大内視鏡観察を実施した。

内視鏡はGIF-Q260J / PCF-Q260JI（Olympus Optical Co.）を用いCO₂送気を使用した。高周波発生装置はESG-100（Olympus Optical Co.），ナイフは主にFlush Knife BT1.5 mm（Fujifilm Co.），線維化やナイフが筋層と垂直になる状況ではHook Knife（Olympus Optical Co.）を使用した。止血鉗子は大腸用Coagula Spar（Olympus Optical Co.），局注液はヒアルロン酸，麻酔はミダゾラムと塩酸ペチジンを併用した。

結 果

病変部位は直腸5例（45%）（Rb4例，Rs1例），上行結腸3例（27%），S状結腸，下行結腸，横行結腸各1例（9.1%）ずつであった。肉眼型は側方発育型腫瘍-顆粒型（LST-G）4例（36%），非顆粒型（LST-NG）2例（18%），広基性（Is）3例（27%），平坦陥凹型（Ic）2例（18%）であった。平均腫瘍径は25 mm（15-50：中央値24），平均切除標本径は31 mm（20-56：中央値30），2例（18%）に病変下粘膜下層の線維化を認めた（表2）。

筋層浸潤所見を認めESDを中断した1例を除いた一括切除率は100%（10/10），平均手術時間は95分（20-280：中央値80），手術時間を病変面積で割った単位面積あたりの剥離所要時間は15.5 min/cm²であった。偶発症は微少穿孔1例（後腹膜腔への穿通で保存的に軽快）のみで，多量出血（Hbが2 g/dl以上低下／輸血例）や後出血は認めなかった（表3）。

切除標本の病理組織診断にて8例（73%）は2009年度版大腸癌治療ガイドラインにおける内視鏡治療適

表1 患者背景

| | |
|---------------|--|
| 性別 | 男性9例 / 女性2例 |
| 平均年齢 | 70歳（44～84：中央値75） |
| 肉眼型 | LST-G（顆粒型）…4例 LST-NG（非顆粒型）…2例 広基性（Is）…3例 平坦陥凹型（Ic）…2例 |
| 部位（A/T/D/S/R） | 3/1/1/1/5（Ra：1，Rb：4） |

表2 治療成績

| | |
|-------------------|--------------------------|
| 平均標本径 | 31 mm（20-56：中央値24） |
| 平均病変径 | 25 mm（15-50：中央値30） |
| 粘膜下層線維化 | 18%（2/11） |
| 一括切除率 | 100%（10/10） |
| 平均手術時間 | 95 min（20-280：中央値80） |
| 単位面積当たりの平均剥離所要時間* | 15.5 min/cm ² |

*手術時間÷標本面積

表3 合併症

| | |
|-------|------------|
| 穿孔 | 9.1%（1/11） |
| 多量出血* | 0%（0/10） |
| 後出血 | 0%（0/10） |

* Hbが2 g/dl以上低下／輸血例

表4 適応外病変

| 部位 | 肉眼型 | 病変径 | 病理所見 | 追加手術 |
|------|--------|------------|------------------------------|------|
| Rb | LST-GM | 50 × 40 mm | Mod, SM2, ly2, LM0, VM0 | 有 |
| Rb | Is | 24 × 20 mm | Well+Muc, SM2, ly0, LM0, VM1 | 無 |
| Ra-b | LST-GM | 80 × 45 mm | Mod, MP* | 有 |

*筋層浸潤所見あり ESD 中断

表5 ガイドライン病変と適応外病変の比較

| | ガイドライン病変 | 適応外病変 | P-value |
|--------|-----------------|-------------------|---------|
| 一括切除率 | 100% (8/8) | 67% (2/3) | NS |
| 平均手術時間 | 62 min (20-116) | 200 min (121-280) | p<0.05 |

応病変であった。3例(27%)は適応外病変となる深達度SM2以深であり、うち2例に対し追加手術を施行したが1例は手術を拒否されたため経過観察となった。適応外病変3例は全例直腸病変であった(表4)。

ガイドライン適応病変8例と適応外病変3例の平均手術時間を比較すると69分と200分であり有意に適応外病変で手術時間が長かった(表5)。

考 察

胃ESDは高い根治性と低い合併症率から、日本およびアジア諸国においては早期胃癌の標準的治療として広く受け入れられている^{10) 11)}。大腸においてもESDは日本の内視鏡医により径の大きな腫瘍を一括切除する方法として行われるようになったが¹²⁻¹⁴⁾、手技的難易度が高く長い手術時間を要すること^{8) 9)}、穿孔により重篤な腹膜炎が発生するリスクが高いこと⁵⁾などから、標準手技として確立されているとは言えず、2011年現在も保険未収載であり先進医療として臨床で実施されている現状である。

大腸ESDの適応病変は幾つかあげられるが、実際の臨床現場では「EMRの困難例」、もっと言えば「EMRでは一括切除が困難な術前深達度診断SM1までの早期癌およびEMR困難な腺腫」と考えられている。つまりSM浸潤の可能性があるがEMRでは一括切除できない2cm以上の早期癌、LSTに代表される腫瘍サイズが大きくスネアによる分割切除も困難であるもの、生検後の線維化や内視鏡治療後の遺残・再発により局注による膨隆が得られないもの、ヒダをまたぐ病変でスネアリング困難なものなどが良い適応である。また特殊な病変としては肛門縁に接する病変や虫垂開口部、回盲弁をまたぐような病変もESDならではの適応病変となりうる⁷⁾。

ESDの主役となる電気ナイフは様々なものが開発され、動物実験や臨床試験を経て臨床応用されている¹⁴⁻²⁰⁾。また粘膜下層への局注液に関しても、穿孔を防止すべく粘膜の高い膨隆と長い膨隆持続時間を有する理想的な液体を求め、様々なグループによる研究がなされた^{13) 16) 21) 22)}。当院では直視下での繊細な操作およびナイフによる粘膜下局注を可能にするFlush Knife BTを第一選択としている。しかし線維化が強く切り幅が狭い、筋層とナイフが垂直になる、などの状況においてはHook Knifeが有効であり第二選択としている。

当院でのESDの治療成績は、症例数は少ないが筋層浸潤所見により中断した1例を除き全例一括切除がなされていた。手術時間は最短20分、最長280分と症例ごとの差が大きい中央値80分であり許容範囲と考えられた。しかし厳密には手術時間は病変の大きさおよびそれに規定される切除標本の大きさの影響を受けるため、単なる手術時間はその施設および個人の手技習熟度を反映しない可能性がある。標本サイズの影響をなくすため、手術時間を切除標本面積で除すことによる単位面積あたりの剥離所要時間の平均を算出すると15.5 min/cm²であった。大腸ESDにおけるラーニングカーブの唯一の報告であるHotta K et al.²³⁾は大腸ESD開始から120例の検討で、最初の40例の単位面積あたりの平均剥離所要時間は18.9 min/cm²、最後の40例が12.9 min/cm²と報告しており、他施設のデータとの単純な比較は難しいが当院でのESD手技レベルは遜色ないものと考えられた。

偶発症は後腹膜腔への微少な穿通を1例(9.1%)に認めたが、クリッピングにて閉鎖し、抗菌薬投与により保存的に改善した。病変部位は上行結腸で粘膜下層に生検後の線維化を認めた症例であった。大腸ESD

における穿孔率は1.4～10%と報告されており²⁴⁻²⁷⁾、粘膜下層の線維化は穿孔の有意な危険因子とされている^{28) 29)}。当院の穿孔率は症例が少なくやや高く出ている可能性があるがそれでも報告の範囲内であり、また穿孔症例は報告通り線維化を有する症例であった。その他、術中の多量出血や術後の出血は1例も認めず、安全に大腸ESDが施行できていると考えられた。

今回、大腸ESDを施行した11例中3例(27%)は切除後の病理組織診断(中断した1例は外科手術後標本)にてSM2以深やly因子を有するガイドライン適応外病変であった。詳細は表4に示す通り全て直腸Rb病変であった。これらの病変は外科手術となれば人工肛門になる可能性があり、術前診断でSM2以深の可能性はあったものの摘除生検(excisional biopsy)としての内視鏡治療を積極的に適応した結果と考えられた。筋層浸潤を認めた1例は、8×5cmの大きな腫瘍であり病変内口側にV_N pit patternを認める症例であった。術前内視鏡では肛門側からの観察のみで翻転観察を施行しておらずその部分が死角になり、深達度を誤認した可能性がある。ガイドライン病変8例と適応外病変3例の平均手術時間を比較すると69分と200分であり有意に適応外病変において手術時間が長かった(p<0.05)。Rb病変に対する摘除生検目的に行われたESDであったが、結果的に追加手術を要するような病変に長時間のESDを施行することは患者負担の増大や医療財源の浪費につながると考える。術前深達度診断においてはまず通常光、通常倍率の内視鏡観察が重要なのは言うまでもないが、次なるステップとしての拡大内視鏡観察や超音波内視鏡の有用性も報告されている^{30) 31)}。当院でも拡大内視鏡観察を行っているが、その精度を高め、より正確な術前診断によりこれらの状況を未然に防ぐ努力が必要であると考えられた。

大腸ESDは現段階では先進医療であり、近年急速に普及し確立された腹腔鏡下大腸切除術との棲み分けも議論の余地が残るところである。今後も術前診断および外科との連携を大切に、患者に最大のメリットが出るように大腸ESDを施行していきたい。

おわりに

当院における大腸ESDの治療成績は高い一括切除率と低い偶発症発生率が得られており満足のいく結果であった。一方でより正確な術前診断のための努力が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第16回大阪病院学会にて発表した。

文 献

- 1) Kudo S. : Endoscopic mucosal resection of flat and depressed early colorectal cancer. *Endoscopy*, 25 : 455-461, 1993
- 2) Hotta K, Fujii T, Saito Y, et al. : Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis*, 24 : 225-230, 2009
- 3) Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, et al. : Colonoscopic resection of lateral spreading tumors : a prospective analysis of endoscopic resection. *Gut*, 53 : 1334-1339, 2004
- 4) Khashab M, Eid E, Rusche M, et al. : Incidence and predictors of 'late' recurrences of large sessile adenomas. *Gastrointest Endosc*, 70 : 344-349, 2009
- 5) Tanaka S, Garuma K, Oka S, et al. : Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20mm. *Gastrointest Endosc*, 54 : 62-66, 2001
- 6) Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, et al. : Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*, 57 : 567-569, 2003
- 7) 黒木優一郎, 三谷年史, 平野直樹, 他 : 大腸腫瘍に対するESD. *消化器内視鏡*, 21 : 879-885, 2009
- 8) Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. : Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc*, 24 : 343-352, 2010
- 9) Uraoka T, Kawahara Y, Kato J, et al. : Endoscopic submucosal dissection in the colorectum : present status and future prospects. *Dig Endosc*, 21 : S13-S16, 2009
- 10) Oda I, Saito D, Tada M, et al. : A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*, 9 : 262-270, 2006
- 11) Chung IK, Lee JH, Lee SH, et al. : Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms : Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 69 : 1228-1235, 2009

- 12) Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. : A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions : report of two cases. *Gastrointest Endosc*, 50 : 560-563, 1999
- 13) Yamamoto H, Koiwai H, Yube T, et al. : A successful single-step endoscopic resection of a 40 millimeter flat-elevated tumor in the rectum : endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc*, 50 : 701-704, 1999
- 14) Yahagi N, Fujishiro M, Imagawa A, et al. : Endoscopic submucosal dissection for the reliable en bloc resection of colorectal tumors. *Dig Endosc*, 16 : S89-S92, 2004
- 15) Saito Y, Sakamoto T, Fukunaga S, et al. : Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors. *Dig Endosc*, 21 : S7-S12, 2009
- 16) Yamamoto H, Yahagi N, Oyama T. : Mucosectomy in the colon with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*, 37 : 764-768, 2005
- 17) Toyonaga T, Man IM, Morita Y, et al. : The new resources of treatment for early stage colorectal tumors : EMR with small incision and simplified endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*, 21 : S31-S37, 2009
- 18) Oyama T, Kikuchi Y. : Aggressive endoscopic mucosal resection in the upper GI tract-Hook knife EMR method. *Min. Incas. Ther Allied Technol*, 11 : 291-295, 2002
- 19) Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. : Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3 : S67-S70, 2005
- 20) Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. : Hemostasis with hook knife during endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*, 18 : S128-S130, 2006
- 21) Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, et al. : Endoscopic submucosal dissection using sodium hyaluronate for large superficial tumors in the colon. *Dig Endosc*, 16 : 178-181, 2004
- 22) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima K, et al. : Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*, 36 : 579-583, 2004
- 23) Hotta K, Oyama T, Shinohara T, et al. : Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig Endosc*, 22 : 302-306, 2010
- 24) Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al. : A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video) . *Gastrointest Endosc*, 72 : 1217-1225, 2010
- 25) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. : Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5 : 678-683, 2007
- 26) Tamegi Y, Saito Y, Masaki N, et al. : Endoscopic submucosal dissection : a safe technique for colorectal tumors. *Endoscopy*, 39 : 418-422, 2007
- 27) Tanaka S, Oka S, Kaneko I, et al. : Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia : possibility of standardization. *Gastrointest Endosc*, 66 : 100-107, 2007
- 28) Isomoto H, Nishiyama H, Yamaguchi N, et al. : Clinicopathological factors associated with clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy*, 8 : 679-683, 2009
- 29) Kim ES, Cho KB, Park KS, et al. : Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors. *Endoscopy*, 43 : 573-578, 2011
- 30) Tanaka S, Oka S, Chayama K : High-magnification colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 64 : 604-613, 2006
- 31) Saitoh Y, Obara Y, Einami K, et al. : Efficacy of high-frequency ultrasound probes for the preoperative staging of invasion depth in flat and depressed colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*, 44 : 34-39, 1996

