

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

胃癌, 大腸癌の内科的治療～内視鏡治療について～

獨協医科大学 内科学 (消化器)

菅谷 武史 入澤 篤志

はじめに

胃癌, 大腸癌の死亡率は以前と比較し著明に低下しているが, 今もなお部位別癌死亡の上位を占めており, 2017年の時点で, 肺癌の次に大腸癌, 胃癌が続いている. 当科においても患者数は増加しており, 胃癌・大腸癌の診療の重要性は高まっている. 当科では, 主に胃・大腸癌の早期癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) を行っており, それについて述べる.

ESD の歴史

消化管癌に対する ESD は, 日本では普遍的な治療法として広く定着している. 胃 ESD は 2006 年に, 食道 ESD は 2008 年, そして大腸 ESD は 2012 年に保険収載され, 先進施設のみならず一般病院でも行われている治療法である. 内視鏡はファイバースコープから電子スコープ, さらに拡大内視鏡, 画像強調内視鏡 (image-enhanced endoscopy : IEE) へと発展し, 腫瘍の表面構造がより明瞭に内視鏡で観察できるようになった. これにより内視鏡診断学が進歩し, それと一体となって治療技術も開発された. 従来, 早期胃癌に対してはリンパ節郭清を伴う胃切除術が行われてきたが, 診断能が向上し, 手技ならびに医療機器の進歩によって, リンパ節転移の可能性が極めて低い早期胃癌に対しては内視鏡治療が行われるようになった. 1960 年代に高周波電流によるポリペクトミーの開発から始まった内視鏡治療は, 1980 年代には局注液や把持鉗子で病変を含んだ粘膜を持ち上げてスネアで切除する内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection : EMR) へと進歩し, 2 cm 以下の小さな分化型粘膜内癌を中心に内視鏡的切除が可能になった. 当科も粘膜下局注後に病変部を吸引し, 内視鏡的静脈瘤結紮術用の O リングによる結紮後にスネアで切除する endoscopic mucosal resection with a ligating

device (EMRL) を積極的に行ってきた¹⁾. これらスネアを用いる EMR は比較的簡便で, 偶発症も少なく安全な手法であり, 小型の早期胃癌に対して良好な治療成績を残すことが可能になったが, 2 cm 以上の病変に対しては, スネアの技術的な制限により確実に一括切除することが困難であり, 内視鏡治療後の局所遺残の問題が生じた.

大腸腫瘍においては, 一括切除不能な大きな腫瘍に対し, 病変内で悪性所見を呈する部分, または SM 浸潤が示唆される部分を一番初めに切除する計画的分割切除, EPMR (endoscopic piecemeal resection) が行われていた. この方法では多分割切除のため完全な組織回収と再構築に限界があり, 病理組織学的検索において側方並びに深部の断端の評価が必ずしも十分ではなく, 一括切除法よりも遺残再発率が高いことが問題となった. この問題点を解決するため, ESD が本邦で開発され, 早期胃癌・大腸癌の標準的な内視鏡治療法として広く普及した. ESD を用いれば部位や大きさに関係なく, 病変部を一括で切除することが可能であり, また十分な切除マージンが得られることから, 切除検体を詳細に病理学的に検索することにより, 正確な根治度の評価が可能となった. また, 10 mm 未満の小病変においても, ESD は EMR よりも一括切除率が高く, 現在では早期胃癌に対する内視鏡治療の第一選択として多くの施設で積極的に行われている.

また大腸の ESD に関しては, 厚生労働省班会議における内視鏡的粘膜切除術 (EMR) 班, 大腸癌研究会における内視鏡摘除手技の標準化プロジェクト, 日本内視鏡学会における先進医療として施行された大腸 ESD の有効性・安全性と長期予後に関する多施設共同研究などの症例の蓄積により大腸 ESD の安全性と有用性が認められ, 胃, 食道に続いて 2012 年 4 月から保険収載された.

表1 早期胃癌 内視鏡的切除の適応 (胃癌ガイドライン5版における)

【絶対適応病変】

① EMR/ESD 適応病変

- ・2 cm 以下の肉眼的粘膜内癌, 分化型, UL0, と判断される病変

② ESD 適応病変

- ・2 cm を超える肉眼的粘膜内癌, 分化型, UL0, と判断される病変

- ・3 cm 以下の肉眼的粘膜内癌, 分化型, UL1, と判断される病変

【適応拡大病変】

- ・2 cm を超える肉眼的粘膜内癌, 未分化型, UL0, と判断される病変

【相対適応病変】

上記適応病変ではないが, 年齢や併存症など何らかの理由で胃切除を選択し難い早期胃癌

適応 (胃 ESD)

胃癌の内視鏡的切除の適応については、「胃癌に対する ESD/EMR ガイドライン」と「胃癌治療ガイドライン」に記載されている^{2,3)}。適応の原則は、リンパ節転移の可能性がほとんどなく、一括切除可能な大きさと部位にあることであり、具体的には「2 cm 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」を満たすものを絶対適応病変としていた。2018 年、胃癌治療ガイドラインにて大きく改訂され、絶対適応病変、適応拡大病変、および相対的適応病変に分類された (表1)。さらに、適応拡大病変とされていたものは、日本腫瘍臨床研究グループ (JCOG) による検証的試験⁴⁾の結果を受けて ESD 適応病変となった。また、年齢や併存症などで手術リスクが高い早期胃癌は相対的適応病変として扱われ、十分な説明と同意の上で内視鏡的治療を考慮する対象としている。

治療成績 (胃 ESD)

早期胃癌に対する ESD と EMR の治療成績の比較では、ESD は EMR よりも一括切除率 (92% vs 52%)、組織学的に断端陰性であった完全一括切除率 (82-92% vs 42-43%) が高く、局所再発率 (0.8% vs 5.0% -6.4%) も低いことが報告されている⁵⁾。2007 年 1 月から 2016 年 12 月の間に当科で施行された胃 ESD 753 病変において、一括切除率は 98% で完全一括切除率は 92.1% であり、胃癌治療ガイドラインに基づいた治療切除率は 86.5% であった。

術前検査 (胃 ESD)

早期胃癌に対する術前診断は、通常内視鏡観察、インジゴカルミン色素散布法、画像強調内視鏡 (image-

enhanced endoscopy : IEE)、超音波内視鏡検査を用い、内視鏡治療の適応診断と切除範囲の決定を行う。従来、切除範囲診断には色素散布法を併用した通常内視鏡観察が用いられてきたが、近年に登場した IEE を併用した拡大内視鏡観察も補助診断として有用である。IEE である NBI (narrow-band imaging) により、上皮下の微小血管構築像 (microvascular pattern : MVP) と粘膜表面微細構造 (microsurface pattern, MSP) を視覚化し、MVP および MSP の規則性、病変部と非病変部との境界 (demarcation line : DL) の有無を指標とした VS classification system が、癌と非癌の鑑別と境界診断に有用である⁶⁾。また境界が不明瞭な病変に対しては、病変周囲からの陰性確認生検を行うことにより、病理組織学的にも境界診断をすることが必要である。

ESD 手技 (胃 ESD)

早期胃癌に対する ESD 手技の流れを図1に示す。ESD 用のデバイスには IT ナイフ、Hook ナイフ、Dual ナイフ、フラッシュナイフなどがあるが、当科では術者の好みや病変に応じて使い分けている。まずは通常内視鏡観察や色素散布法、IEE により病変範囲を確認し、先端系ナイフや Argon plasma coagulation (APC) を用いて、病変辺縁より 2-3 mm 離れた病変周囲にマーキングを行う。次に少量のエピネフリンとインジゴカルミンを混合した生理食塩水もしくはヒアルロン酸ナトリウム溶液を用いて粘膜下局注を行う。その後マーキングの外側を先端系ナイフおよび IT ナイフを用いて周囲粘膜切開を行う。全周切開後は粘膜下局注を追加しながら内視鏡先端に装着したフードを用いて粘膜下層を展開し、想定される切開ラインを視認した上で ESD ナイフを用いて粘膜下層の剥離を行う。筋層から穿通する太い血管を視認した際には止血鉗子を用いて凝固止血を行う。切除が完了したら検体を回収し、切除後潰瘍面に残存する

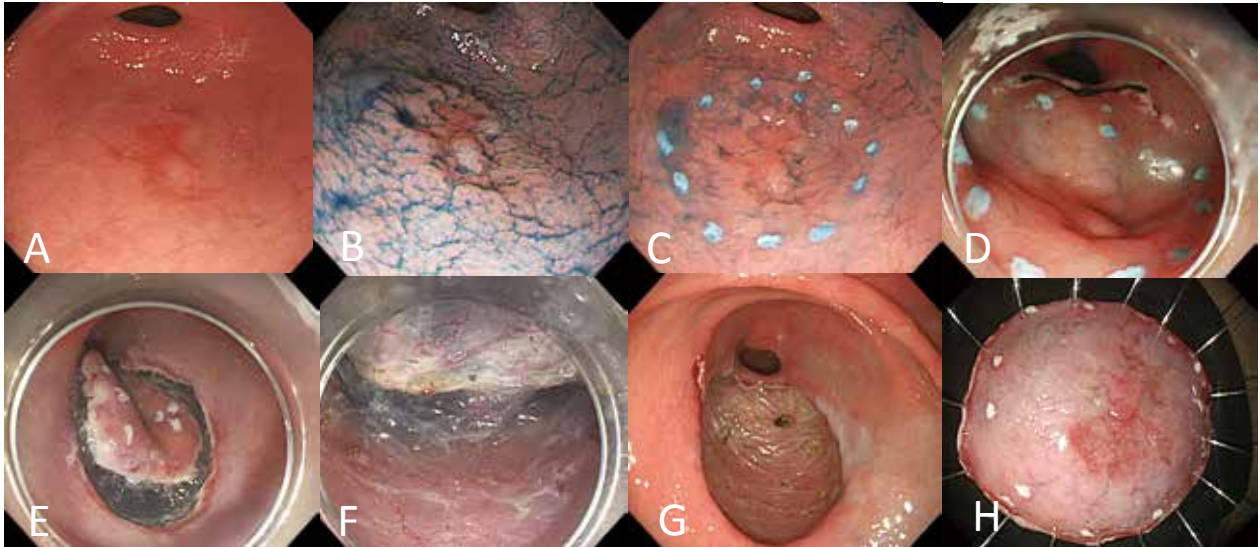


図1 胃ESD手技

A：前庭部大彎の0-IIc病変，B：色素散布後，C：腫瘍周囲のマーキング，D：粘膜下局注とプレカット，E：周囲粘膜切開，F：粘膜下層の剥離，G：切除後潰瘍，H：切除標本。

血管を凝固止血した後に治療終了となる。

治療成績と根治性の評価 (胃 ESD)

詳細な病理検査による正確な根治性の評価のためには、十分な切除マージンを確保した上での一括切除が必須である。根治性判定には、局所因子とリンパ節転移のリスク因子が評価される。具体的には腫瘍径、分化度、潰瘍所見、リンパ管侵襲、静脈侵襲、水平断端、垂直断端を評価し、治癒切除もしくは非治癒切除と判定されていた。しかし、治癒切除の条件を一部満たさなくても多くは治癒しているはずであり、これを非治癒切除と呼ぶのはふさわしくないという意見が増え、「内視鏡的根治性 (eCura)」という表現が2018年の胃癌治療ガイドラインより導入された。eCuraには、A、B、C-1、C-2、があり、それぞれ細かく規定されている。eCuraA、eCuraBと判定された場合は経過観察となるが、eCuraCは従来の非治癒切除に相当し、C-1では病変により慎重な経過観察してまたは追加治療、C-2では追加外科切除となる。胃癌患者の高齢化、高リスク化に伴って内視鏡治療の役割が大きくなってきており、適応から根治性の評価、その後の治療に到るまでを、白か黒かではなく、なだらかな判断基準としている。

合併症 (胃 ESD)

出血は、内視鏡治療中に起きる術中出血と治療後に起きる後出血に分けられる。術中出血は軽微なものを含めると必発であり、出血した際には先端フードによる圧迫

や送水により出血点を把握して速やかに止血を行う。軽微な出血であればESDナイフによる凝固で止血が得られるが、動脈性の活動性出血に対しては止血鉗子を用いて凝固止血を行う。術中出血を予防するためには、常に良好な視野を確保し、筋層から穿通する太い血管を認識し、ESDナイフで切離する前に、止血鉗子による十分な凝固止血を行うことが重要である。特に体部大彎病変の出血の際は、血液貯留により視野を失うために、止血鉗子によるプレコアグレーションが必要である。ESDの後出血率は報告により異なるが、概ね5%程度と考えられる。後出血予防ためには切除後の潰瘍面に残存する血管に対して止血鉗子などを用いて血管凝固処置を行うことが有効である。また制酸薬としてはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の投与が推奨される。後出血のリスク因子には、若年、広い潰瘍底、抗血栓薬服用などがある。特に、高齢化人口の増加に伴い抗血栓薬服用者も増加しており、2012年7月に消化管出血だけでなく、抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の誘発にも配慮された「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」が発表された⁷⁾。当科のESDの後出血率は6.5%であるが、ガイドライン導入後は抗血栓薬継続下でのESD症例が増加しており、ESD後出血率も増加傾向にある。抗血栓薬服用者のESD後出血予防のエビデンスは少ないが、ボノプラザン服用、内視鏡的ポリグリコール酸 (PGA) フェルト+フィブリン糊被覆法などの対策を考慮する必要があると考えられる。メタ解析によると胃ESDの穿孔率は約4.5%と報告されている⁵⁾。当科の穿

表2 大腸 ESD の適応病変

内視鏡的一括切除が必要な下記の病変
1) スネア EMR により一括切除が困難な
・ LST-NG, 特に pseudo-depressed type
・ VI 型 pit pattern を呈する病変
・ T1 (SM) 軽度浸潤癌
・ 大きな陥凹型腫瘍
・ 癌が疑われる大きな隆起性病変 ※1
2) 粘膜下層に線維化を伴う粘膜内病変 ※2
3) 潰瘍性大腸炎などの慢性炎症を背景とした sporadic な局在腫瘍
4) 内視鏡的切除術の局所遺残早期癌
※1 全体が丈高の結節集簇 (LST-NG) を含む
※2 biopsy や病変の蠕動による prolapse に起因するもの
(大腸 ESD 標準化検討部会・案より)

孔率は 0.9% であり、穿孔した 7 例のうち 6 例は内視鏡的クリップ閉鎖による保存的加療を行えたが、1 例が緊急手術へと移行した。ESD 穿孔は一般に欠損部が小さいため、内視鏡的クリップ閉鎖が成功する 경우가多く、2-3 日間の禁飲食管理の上での経鼻胃管挿入、抗菌薬投与、PPI 投与による保存的加療により対処が可能であるが、クリップ閉鎖不成功例や腹膜炎を来した場合には緊急手術を考慮する必要があり、外科医と連携して対応することが重要である。

治療後経過 (胃 ESD)

切除後は ESD 後潰瘍に対して PPI が 8 週間前後投与される。また無作為化比較試験にて、*H. pylori* 除菌療法は、早期胃癌の内視鏡治療後の異時性多発胃癌の発生頻度を年率 2-3% から約 1% へ低下させることが報告された⁸⁾。従って、*H. pylori* 感染陽性例に対しては積極的に除菌治療を行い、異時性多発胃癌の発生抑制に努める必要がある。しかし、当科成績では ESD 後に除菌療法を行ったとしても年率 2-3% 程度の異時性多発胃癌が発生しており、治療後は最低でも年 1 回の上部消化管内視鏡検査による注意深い経過観察が必要である。

腹腔鏡内視鏡合同手術

2014 年 4 月に腹腔鏡下胃局所切除術に内視鏡処置を併施するものとして腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery : LECS) が保険収載された。LECS は ESD の手技を用いて病変を全層切除し、腹腔鏡で胃壁欠損部を縫合するという術式であり、病変部を内視鏡で視認しながら切除するため、過剰な胃切除を回避するとともに、術後の胃変形を最小限に留め、術後長期の QOL が向上するメリットがある。しかし、胃癌に対する穿孔式の LECS は腹腔内への癌細

胞播種の可能性から禁忌となっており、現時点では胃の消化管間葉系腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) を中心に行われている⁹⁾。しかし近年、胃内腔を開放させない非穿孔式の LECS である combination of laparoscopic approaches to neoplasia with non-exposure technique (CLEAN-NET) や非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery : NEWS) が考案され、胃癌への応用が期待されている。これら非穿孔式の LECS は、ESD の技術難易度の高い早期胃癌潰瘍合併例や遺残再発例に対する低侵襲治療として期待されている。

適応 (大腸 ESD)

大腸 EMR/ESD ガイドラインによると「早期大腸癌のうち、リンパ節転移の可能性が低く、病巣が内視鏡的に一括切除できる大きさと部位であり、根治性が期待される病変」を大腸内視鏡摘除の適応としている¹⁰⁾。表 2 に大腸 ESD の適応を示す。早期癌では粘膜内癌および SM 癌において、①高～中分化腺癌 ②浸潤距離 1000 μ m 未満 ③脈管侵襲陰性 ④簇出 Grade1 ⑤垂直断端陰性を満たした場合にリンパ節転移が極めて低いとされる¹¹⁾。

腺腫においては、5 mm 以下の小さな腺腫も含めて治療すべきか否かに関しては結論が出ていないが、6 mm 以上の腺腫に関しては内視鏡治療することが一般的である。ある程度の大きさまでは内視鏡的粘膜切除 (EMR) が可能であるものの、20 mm を超える病変に対しては分割 EMR になることが多い。分割 EMR を施行した場合、深達度診断や断端の判定など追加治療を検討するための病理学的評価が困難になることが多く注意が必要である。

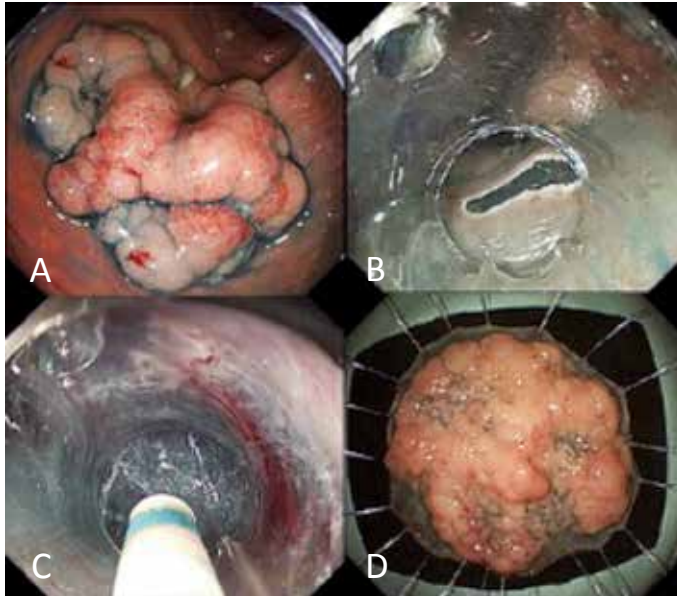


図2 PCMによる大腸ESD

A: S状結腸の48×45 mm大のlateral spreading tumor, granular type

B: 病変全体に局注を行い, 病変の肛門側約1 cm離れた部位に粘膜切開を置く。

C: STフードを剥離層へ挿入し, 粘膜下層の剥離。

D: 切除標本. 切除検体は51×51 mm大で tubular adenomaの病理診断であった. 垂直断端, 水平断端は陰性, リンパ管血管侵襲なし。

ESD手技と合併症(大腸ESD)

大腸は内腔が狭く屈曲しているうえに壁が薄いので、大腸ESDは食道・胃に比べて手技難易度が高く、過去の報告では穿孔率は4.9%、delayed bleedingは1.5%と偶発症の発生率も高いことが知られている¹²⁾。

ESDを安全に効率よく施行するために、切開剥離時に病変を牽引し術野を確保することが重要であり、現在までにclip-flap method, clip and snare method using the prelooping technique, 糸付きクリップ法などのトラクション法の有用性が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。近年、Hayashiらは、粘膜小切開を置いた後に病変直下に広いポケットを形成するように粘膜下層を剥離するPocket-creation method (PCM)を考案し、大腸の線維化を伴うgiant subpedunculated neoplastic lesionやLaterally Spreading Tumor (LST)を効率よく安全に切除できたことをcase studyとして報告した¹⁶⁾。図2にPCMでのESD方法を示す。病変全体の粘膜下層に十分に局注を行い、病変の肛門側約1 cm離れた部位に約2 cm程度の粘膜切開を置き、STフードを用いて粘膜下層にスコープを潜り込ませ、病変直下に広いポケットを作るように切離ラインを確認しながら粘膜下層を剥離し一括切除する。

当科でも大腸ESDにおけるPCMの有用性と安全性を明らかにするための検討を行った。2016年2月から2016年10月の間に当科でPCMによる大腸ESDを行った50病変(PCM群)と2014年12月から2016年2月までに従来法によるESDを行った50病変(control群)について、有用性と安全性の比較検討を行った¹⁷⁾。

結果は、一括切除率(100% vs. 88%; $P=0.013$)および治癒切除率(100% vs. 84%; $P=0.0032$)はPCM群で高い結果であった。有害事象として、穿孔は両群間で差はなかったが、PCM群では穿孔はなく、control群にのみ認められた。(0% vs. 6%; $P=0.12$)。術中穿孔を起こした3例はクリップによる穿孔部の縫縮に成功し、保存的加療で改善した。PCMにより視野確保が安定し、トラクションによる組織伸展で切離効率が向上し、筋層に対して接線にアプローチが容易となるため、穿孔することなく安全に確実にESDを完遂することが可能であった。

内視鏡治療後のサーベイランス(大腸ESD)

大腸ESD後のサーベイランスの目的には、再発の診断以外に、異時性病変の発見がある。大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版(金原出版)によると、内視鏡切除の結果が一括かつ断端陰性の場合には異時性大腸腫瘍の検索を目的として1年前後の内視鏡によるサーベイランスを行うことが推奨されている¹⁸⁾。また、分割切除、水平断端陽性の場合には局所再発のリスクが上昇するために、6ヶ月前後での内視鏡検査によるサーベイランスが推奨されている。またpT1癌で追加切除を行わなかった場合には、リンパ節転移や遠隔転移による再発の検索目的として、内視鏡検査に加えてCT検査などの画像診断や腫瘍マーカーを用いたサーベイランスを行うことが強く推奨されている。pT1癌内視鏡治療後の再発は3年以内であることが多く、定期的に内視鏡での経過観察を行うとされているが、5年や8年での再発例の報告もあり、至適な大腸内視鏡検査の間隔は確立されて

いない¹⁹⁾。そのため、患者本人・家族への十分な説明を行なった上で、どのようにサーベイランスを行なっていくか決定する必要がある。

まとめ

ESDの登場により、より多くの病変に対しても低侵襲な内視鏡治療が行われるようになった。また、内視鏡治療は消化管を温存することが可能であり、術後長期のQOLを向上させるという点においても極めて有用である。しかし低侵襲な内視鏡治療であっても、出血や穿孔などの合併症が起り得るために、技術の習熟とともに適切な術中術後管理が必要である。また内視鏡治療は局所治療であり、適応を誤ると本来であれば手術で根治が得られる病変に対しても不完全な治療となり得る。従って、病変に対する詳細な術前検査に加えて、患者状態を総合的に加味して適応を判断する必要がある。さらに治療後は遺残再発と異時性多発病変の発生に注意して慎重に経過観察を行うことが重要である。

文 献

- 1) Suzuki Y, Hiraishi H, Kanke K, et al : Treatment of gastric tumors by endoscopic mucosal resection with a ligating device. *Gastrointest Endosc* **49** : 192-199, 1999.
- 2) 小野裕之, 八尾建史, 藤城光弘, 他 : 胃癌に対するESD/EMRガイドライン. *日本消化器内視鏡学会雑誌* **56** : 310-323, 2014.
- 3) 胃癌治療ガイドライン(改訂第5版). *日本胃癌学会(編)*, 金原出版, 東京, 2018.
- 4) Hasuike N, et al : A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a) : the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG607). *Gastric Cancer* **21** : 113-123, 2018.
- 5) Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, et al : Endoscopic submucosal dissection. See comment in PubMed Commons below *Gastrointest Endosc* **81** : 1311-1325, 2015.
- 6) Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K : Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* **41** : 462-467, 2009.
- 7) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, 他 : 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *日本消化器内視鏡学会雑誌* **54** : 2073-2102, 2012.
- 8) 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** : 392-397, 2008.
- 9) Hiki N, Nunobe S, Matsuda T, et al : Laparoscopic endoscopic cooperative surgery. *Dig Endosc* **27** : 197-204, 2015.
- 10) 田中信治, 檜田博史, 齋藤 豊, 他 : 大腸ESD/EMRガイドライン *Gastroenterol Endosc* **56** : 1598-1617, 2014.
- 11) Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al : Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2017.
- 12) Saito Y, Uraoka T, Tamaguchi Y, et al : A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* **72** : 1217-1225, 2010.
- 13) Yamamoto K, Hayashi S, Saiki H et al : Endoscopic submucosal dissection for large superficial colorectal tumors using the "clip-flap method". *Endoscopy* **47** : 262-265, 2015.
- 14) Yamada S, Doyama H, Ota R, et al : Impact of the clip and snare method using the prelooping technique for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* **48** : 281-285, 2016.
- 15) Oyama T : Counter traction makes endoscopic submucosal dissection easier. *Clin Endosc* **45** : 375-378, 2012.
- 16) Hayashi Y, Sunada K, Takahashi H et al : Pocket-creation method of endoscopic submucosal dissection to achieve en bloc resection of giant colorectal subepididymal neoplastic lesions. *Endoscopy* **46** : 421-422, 2014.
- 17) Kanamori A, Nakano M, Kondo M, et al : Clinical effectiveness of the pocket-creation method for colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy International Open* **5** : E1299-E1305, 2017.
- 18) 大腸癌治療ガイドライン(医師用2019年版). *大腸癌研究会(編)*, 金原出版, 東京, 2019.
- 19) Oka S, Tanaka S, Kanao H, et al : Mid-term prognosis after endoscopic resection for submucosal colorectal carcinoma : summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dig Endosc* **23** : 190-194, 2011.