

1999/10

---

高齢者消化器疾患に対する新しい内視鏡的  
治療法の開発に関する研究

---

---

京都大学  
千葉 勉

---

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総括研究報告書

高齢者消化器疾患に対する新しい内視鏡治療法の開発に関する研究  
千葉 勉（京都大学大学院医学研究科 教授）

研究要旨 高齢者消化器疾患についてその内視鏡的治療法の適応を拡大し、またその安全性を高めるために、内視鏡治療機器および手技について種々の工夫をおこなった。その結果高齢者の早期食道癌、早期胃癌、早期大腸腫瘍に対して、主として腫瘍径、深達度において内視鏡的切除術の適応拡大が可能であり、生存率、再発率ともに従来法と差がなかった。さらに慢性膵疾患に対する膵管ドレナージ法、膵石切石術を開発し、良好な成績を得た。

千葉 勉（京都大学大学院医学研究科消化器病態学講座 教授）  
幕内 博康（東海大学医学部第二外科 教授）  
木下 芳一（島根医科大学第二内科 教授）  
中島正継（京都第二赤十字病院消化器内科 部長）

#### A.研究目的

高齢者には消化器疾患が極めて多く、またその多くは癌などの悪性疾患である。したがって病変の切除が第一選択となる。しかしながら高齢者ではしばしば外科手術のリスクが疾患のリスクそのものを上回る場合が少なくない。このような場合、外科的手術をすることなく内視鏡的に手術が可能であれば、患者に対する治療のリスクが軽減できるのみならず、高齢者患者の QOL を向上させることが可能である。一方高齢者の悪性疾患は一般的にその進行速度が若年者のそれよりも遅いことが知られている。この事実は高齢者消化器疾患に対する内視鏡的治療の適応を拡大する根拠になりうる。そこで本研究では、種々の高齢者消化器疾患に対する内視鏡的治療の適応を拡大するとともに、その手技の安全性を向上するために、内視鏡治療機器および手技について種々の改良ならびに開発を試みた。

#### B.研究方法

1. 早期食道癌に対する内視鏡的治療
1. 腫瘍径に対する粘膜切除術の適応を拡大するために四段階内視鏡的粘膜切除術（Four step EMR）を開発した。このために EEMR-tube を開発した。第一、第二切除では最深部を含めて追加切除までをおこなった。さらに第三切除として残存する小病変を EEMR-tube により strip biopsy 法をおこなった。さらに第四切除として切除段端のトリミングを hot biopsy にておこなった。
2. EMR 施行困難部位を克服するために、前方屈曲可能な EEMR-tube2 の開発をおこなった。さらに EEMR-tube 1 の前方屈曲型を開発した。これらを用いて EMR 施行困難症例について粘膜切除術をおこなった。

2. 早期胃癌に対する内視鏡的治療
  1. 早期胃癌の粘膜切除術において、治療中にその病変の深達度を超音波にてリアルタイムでモニター出来る装置を開発した。そして本装置を用いて従来の方法で完全切除が可能な症例と、それが困難であった粘膜下浸潤のある早期癌について内視鏡的粘膜切除術をおこなった。
  2. さらにこのような進歩に基づき、腫瘍径、深達度における適応拡大の結果、残存病変のある例が増加したが、これに対して完全焼却とアルゴンプラズマ凝固法との治療比較をおこなった。
  3. 早期大腸腫瘍に対する内視鏡的治療
    1. 多画素拡大大腸内視鏡と超音波プローブによって悪性度および深達度診断をおこなった。
    2. その後吸引切除用チューブを挿入し、食道粘膜切除術に準じてスネアを挿入して病変部を締やくした。その後いったん吸引を解除し、超音波プローブを挿入して、固有筋層以下に達していないことを確認後通電切除した。
    3. 切除後、回収した切除病変は全割して、組織的に深達度診断をおこなった。
  4. 慢性膵疾患に対する内視鏡的治療
    1. 慢性膵炎において主膵管の粘液蛋白栓の除去や主膵管狭窄の解除を目的として内視鏡的膵管ドレナージを施行した。このために乳頭部膵管切開術、副乳頭切開術をおこない、チューブを挿入して粘液蛋白栓の吸引除去をおこなった。
    2. 膵石症例に対して同様に乳頭、副乳頭部を切開し、バスケット摘出法、

体外衝撃波碎石術を施行した。

## C.研究結果

### 1. 早期食道癌

今回開発した EEMR-tube によって大きな病変に対しても EMR を容易に施行しえた。実際 5 cm 以上の病変、さらには全周性の病変に対しても EMR がほぼ全例可能であった。ただし 3 / 4 周性、全周性の病変に対しては狭窄予防処置が必要であった。すなわち狭窄を来さないように、3 日間の抗生物質投与、1 - 2 回 / 周の内視鏡的硬化療法の装着バルーンによる予防的拡張術をおこなうことによって狭窄を発生することなく治癒させることが可能であった。一方、前壁病巣切除用のバルーン付き EEMR-tube あるいは、屈曲チューブの使用により、前壁病巣の切除は容易となった。特に左主気管支で圧排される部分の肛門側が容易に切除できる。その他、EMR 施行困難例にたいして、食道入口部症例 2 例、食道胃接合部症例 3 例、左主気管支肛側前壁症例 5 例、全周性の 6 例に粘膜切除術を施行し、全例、安全に施行しえた。

### 2. 早期胃癌

把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブをもちいると、プローブ径がやや太いために鉗子チャンネル内での操作が困難であったが、一般の把持鉗子と同様に粘膜内の胃癌の切除は行い得た。一方、粘膜下層浸潤のある胃癌の切除をおこない、その浸潤度を把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブによって判定することは可能であった。以上から粘膜下浸潤のある胃癌に対しても的確に内視鏡的切除が出来るかいたの判断、また出来るかと判断された場合の切除が可能であった。

内視鏡的粘膜切除術後の残存胃癌病変に対して、マイクロウェーブ焼却法、アルゴンプラズマ凝固を用いて残存病変を完全に焼却できた。現在最長6ヶ月の経過で局所再発を認めていない。

### 3. 早期大腸腫瘍

従来の内視鏡的粘膜切除法では切除困難と判断された症例の中からインフォームドコンセントの得られた12例に対してチューブを用いた吸引粘膜切除術をこころみしたが、9例において粘膜の吸引が可能であったが、3例では固有筋層の締やくが否定出来ず、結局6例に対して通電切除した。これら6病変のうち5例が癌であった。これらの症例を組織学的に検討すると5例でその術前の深達度診断が正しかったが、1例のみ不一致がみられた。

### 4. 慢性膵炎

慢性膵炎28例中全例で乳頭膵管切開術が施行し得た。そのうち22例で吸引洗浄による膵管ドレナージが実施でき、主膵管狭窄合併の6例ではバルーンによる主膵管拡張とステント留置術にも成功した。また、膵管分離症の3例でも副乳頭切開術に成功した。一方、膵石症の39例全例に乳頭膵管切開術に成功したが、完全切石に成功したのは33例であった。

## D. 考察

今回の研究により、早期食道癌、早期胃癌、早期大腸腫瘍のすべてにおいて、その内視鏡的粘膜切除術の適応の拡大が可能となった。

すなわち食道癌では、EEMR-tubeの開発や屈曲チューブの導入により、3/4周、さらには全周性の病変までも切除が可能となった。さらに従来粘膜切除困難とされてきた部位のEMRも安全におこなえた。

さらに胃癌では、把持鉗子と超音波プローブを同時に挿入できる内視鏡をもちいて、治療中にリアルタイムに深達度を見ることによって、内視鏡的な完全切除が可能か否かの判断ができるようになった。さらに出来ると判断された場合、全例安全に切除しえた。一方、切除後の残存病変について焼却術を試みたところ、その後再発を認めなかった。以上から早期胃癌の内視鏡的治療について、その深達度について、粘膜下浸潤のある例でも安全に的確に切除が出来るようになった。ただ本内視鏡は操作性の上でまだ改善の余地があり、特に治療中におけるリアルタイムの超音波の描出についてはさらに検討する必要がある。

一方、大腸腫瘍では多画素拡大内視鏡と超音波内視鏡を用いることにより、大多数の症例でその悪性度および深達度の正確な術前診断が可能であった。このような経過を経て症例を選べば、以前は粘膜切除術が不可能と考えられた症例の半数で粘膜切除が可能となった。

このように早期消化器癌に対して、その粘膜切除術の適応が拡大されたことは高齢者の消化器疾患患者、とりわけ消化器癌患者にとって、生命予後を延長するとともにQOLを向上させる意味で極めて重要である。

また従来から、膵胆道疾患のうち、胆道疾患は結石除去や狭窄解除など種々の治療法の進歩がみられているが、膵疾患についてはほとんど進歩が見られていなかった。今回乳頭、副乳頭膵管切開術をおこなうことにより、主膵管のドレナージ、狭窄解除、膵石の除去など種々の治療が可能となり、その成績も十分満足すべきものであった。膵疾患は高齢者では手術は困難な例が多いが、今回の成績から高齢者慢性膵炎患者にたいして内視鏡

的な治療が可能となったことは、従来手術のリスクの高い高齢者膵疾患患者にとっておおきな福音である。

#### E. 結論

1. 高齢者消化器疾患の内視鏡的治療の適応を拡大するために種々の工夫をおこなった。
2. 早期食道癌に対して、EEMR-tube および屈曲チューブを開発した。その結果3/4周、全周性の病変をも治療しえた。また従来内視鏡的切除術が困難であった症例についても治療が可能であった。
3. 早期胃癌に対して、把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブを用いた内視鏡を用いることによって、粘膜切除術施行中にリアルタイムで病変の深達度をモニターすることが可能となった。このことによってより深達度の深い病変をも安全に的確に内視鏡治療をすることが可能となった。
4. 早期大腸腫瘍に対してチューブを用いた吸引内視鏡的切除術を開発した。本法を用いて、従来EMRが困難とされた約半数でEMRが可能であった。
5. 慢性膵炎、膵石症にたいして、乳頭、副乳頭膵管切開術をおこなうことによって、主膵管の粘液蛋白栓のドレナージ、狭窄解除、膵石の除去などが可能となった。

## 大腸内視鏡治療法の進歩

千葉 勉 （京都大学大学院医学研究科 教授）

**研究要旨** 高齢者における大腸内視鏡切除を行う際に、多画素拡大内視鏡観察及び超音波による術前深達度診断は有用であった。これに基づき、チューブ式吸引内視鏡粘膜切除術を行うことでより大きな病変に対して一括切除もしくは病変の正確な再構築を要する分割切除を行うことが可能であった。しかし、本法には右側結腸には挿入できない、広範な吸引により穿孔の危険があるなどの欠点もあり、切除対象・部位の選択、術中の超音波診断の併用等、十分な注意とさらなる方法論の工夫も必要と考えられた。

**キーワード**：大腸腺腫、早期大腸癌、超音波内視鏡、多画素拡大電子内視鏡

### A.研究目的

急速な高齢化社会を迎えつつある我が国では、がんが死因の第一位となっている。この中でも、大腸癌は今我が国において罹患率が増加している癌の一つである。このため、最近では高齢者、超高齢者の大腸癌患者に遭遇することも珍しくない。大腸癌は他の消化器癌に比較して手術による救命率の高い癌であるが、高齢者では心疾患、呼吸器疾患などの基礎疾患を有しているものも多く、根治的な外科手術の実施が躊躇される場合も少なくない。このため、我々は今までの本研究において、安全に高齢者に大腸内視鏡を行うことによって、早期に大腸癌もしくは前癌病変を発見し、安全に内視鏡治療によって切除しうることを示してきた。しかし同時に、腫瘍径が大きい、あるいは深達度がやや深いために従来の内視鏡切除術では切除困難な病変も少なからず存在することが判明した。そこで今回の

研究では、内視鏡切除術の適応拡大のために、治療手技の開発を試みた。

### B.研究方法

#### 1. 吸引切除用チューブを用いた高齢者大腸腫瘍の内視鏡切除

従来と同様、多画素拡大内視鏡によって腫瘍性病変の表面構造を観察し、病変の異型度、深達度の内視鏡診断を行った後、内視鏡鉗子孔から超音波プローブを挿入し、超音波による深達度診断を行った。その後、従来のスライディング・チューブと同様の要領で吸引切除用チューブ（以下、チューブと略す）を病変部まで挿入した。チューブは、食道粘膜切除用チューブと同様の構造で大腸内視鏡が通過する径のものを試作した。病変部近傍までチューブを挿入後、局注液を注入し、病変を充分挙上させた。その後、食道粘膜切除術に準じて、チューブのスネ

ア挿入孔よりスネアを挿入し、病変部にスネアを拵げた後、内視鏡により吸引をかけて病変部をチューブ内に吸引、スネアにて病変部を絞扼した。その後一旦吸引を解除し、内視鏡鉗子孔より再び超音波プローブを挿入し、絞扼した病変部を超音波観察、固有筋層以下を絞扼していないことを確認後、通電切除した。病変部は三脚鉗子で把持し、チューブを通して内視鏡的に回収した。病変の径が大きい場合、同様の操作を繰り返して分割切除した。

## 2. 切除標本の深達度と術前深達度診断との比較検討

回収した病変は伸展固定（分割切除の場合、再構築）後、全割して病理標本作製、組織診断及び深達度診断を行った。この結果を、術前の拡大内視鏡観察による内視鏡診断、超音波診断と比較した。

## C. 研究結果

### 1. 吸引切除用チューブを用いた高齢者大腸腫瘍の内視鏡切除

対象被験者のうち、内視鏡切除の適応となつたと思われた病変を23%に認めた。このうち、従来の内視鏡的粘膜切除法では切除困難と判断された症例の中から患者のインフォームド・コンセントの得られた12例に対してチューブを用いた吸引粘膜切除術を試みた。12例中5例は直腸、4例はS状結腸、3例は下行結腸に存在した（脾彎曲部より右側の病変は、チューブの挿入が不可であるため対象から除外した）。このうち、下行結腸の1例は、チューブが病変部位に挿入できず、中止した。残りの11例ではチューブの挿入は可能であったが、11例中2例に

おいて局注によって病変を挙上できず中止となった。病変を挙上できた9例を吸引法によってスネアで絞扼後、超音波観察を施行したところ、3病変において固有筋層の絞扼を否定できず、穿孔の危険があると判断されたため切除を中止した。最終的に6例に対して通電切除を施行した。このうち、腫瘍径が20mm未満のものが3例、20mm以上のものが3例であったが、20mm以上のもののうちの2例が分割切除（各々3分割及び6分割）となった。分割切除となったもののうちの1病変（下部直腸）において、術後の発熱、下腹部痛、CT scanにて直腸周囲の後腹膜の少量のガス像を認め、後腹膜への穿通が疑われたが、1週間の絶飲食と抗生剤投与により、保存的に軽快した。

### 2. 切除標本の深達度と術前深達度診断との比較検討

内視鏡切除された6病変のうち、高度異型腺腫1例、高分化型腺癌5例（粘膜内癌3例、粘膜下層癌2例）であった。分割切除となった病変は何れも一断片ずつチューブより回収したため、病変の再構築は容易であった。これらの診断結果と術前内視鏡診断とを比較すると、高度異型腺腫及び粘膜内癌の4例については一致していたが、粘膜下層癌2例のうち、1例は内視鏡、超音波診断ともに粘膜内癌と診断された（病理診断は粘膜下層微小浸潤癌であった）。

一方、局注によって挙上できなかった2例と絞扼後超音波観察で固有筋層の絞扼を否定できず切除を中止した3病変を、外科的切除（開腹術3例、腹腔鏡下手術2例）後、病理組織学的に診断

したところ、粘膜内癌 1 例、粘膜下層癌 3 例、固有筋層癌 1 例であった。このうち、粘膜内癌の 1 例は、内視鏡、超音波診断ともに粘膜内癌と診断されたが、絞扼後超音波観察で固有筋層の絞扼を否定できず切除中止となった。粘膜下層癌 3 例中 3 病変とも内視鏡、超音波診断ともに粘膜下層癌と診断され、1 例は挙上不可、2 例は絞扼後超音波観察で固有筋層の絞扼を否定できず切除を中止した。固有筋層癌 1 例は内視鏡、超音波診断ともに粘膜下層癌と診断され、挙上不可により切除を中止した。

#### D. 考察

今回の検討により、チューブ法による吸引切除は、従来より大きな病変を、一括切除もしくは少ない切除回数による分割切除により切除可能であると思われた。理論的には、チューブ径より直径 20～25mm 程度の病変は一括切除可能と考えられる。しかし、従来から内視鏡透明フードを用いた大腸吸引粘膜切除術の欠点として指摘されてきたように、胃と異なって粘膜が薄い大腸では、吸引法では腸管穿孔の危険が非常に高いとされてきた。今回我々が行ったチューブ式の吸引切除法では、吸引絞扼後、再度超音波プローブによる観察を行うことで、固有筋層の巻き込みによる穿孔の危険を回避することができた。しかし、腫瘍径が 20～25mm 程度の大きな病変になると、絞扼後の病変のサイズが大きく、至適部位での超音波スキャンが困難となるため、正確な診断が困難となり、今回も完全に固有筋層の巻き込みが否定できず切除を中止する必要があった。このため、実際的に安全確実に一括切除できる病変サイズは現在のところ直径 20mm 程度まで

と考えられた。

これ以上のサイズの病変に対しては、分割切除を行うが、分割切除の際にはチューブを通して 1 切除毎に切除断片が回収できるため、病変の再構築が正確に可能で、病理診断に有利であった。しかし、どうしても分割回数が増えるに従って、切除面の重なるの部位で深層まで吸引切除してしまう危険があり、今回我々も下部直腸において 1 例後腹膜への微小穿通を経験した。このため、大きな病変の分割切除は、穿孔を起こさない下部直腸に限る、追加切除時、残存病変が小さい場合には切除面積が広くなりすぎる吸引法はやめて、チューブを通して 2 チャンネル処置用内視鏡に入れ替えて把持鉗子を用いた 2 チャンネル法を併用する等の工夫が必要と考えられた。

また、右側結腸では根本的にチューブが挿入できないために本法は適応できず、左側結腸でも一部にチューブ挿入困難例があることも判明した。

一方、術前の多画素拡大内視鏡観察及び超音波による診断は、おおむね病理診断と一致していた。一部、粘膜下層微小浸潤癌において術前粘膜内癌と診断されたが、何れも内視鏡切除で治療を行うとすれば治療法に変更はなく、内視鏡切除の適応判断としての術前の多画素拡大内視鏡観察及び超音波による診断は、有用であると考えられた。

以上より、本法は左側結腸、特に穿孔の危険が少ない下部直腸の広範な病変において、一括切除もしくは病変の正確な再構築を要する分割切除を行う場合に有用であり、術前に多画素拡大内視鏡観察及び超音波プローブにより十分な深達度



診断を行おうと思われた。

### E.結論

高齢者における大腸内視鏡切除を行う際に、多画素拡大内視鏡観察及び超音波による術前深達度診断は有用であった。これに基づき、チューブ式吸引内視鏡粘膜切除術を行うことでより大きな病変に対して一括切除もしくは病変の正確な再構築を要する分割切除を行うことが可能であった。しかし、本法には右側結腸には挿入できない、広範な吸引により穿孔の危険があるなどの欠点もあり、切除対象・部位の選択、術中の超音波診断の併用等、十分な注意とさらなる方法論の工夫も必要と考えられた。

### F.研究発表

#### 論文発表

1. Y.Date, M.Nakazato, T.Chiba, et al.  
Enterochromaffin-like cells, acellular source of uroguanylin in rat stomach.  
Endocrinology 140:2398-2404, 1999.
2. H.Nakase, T.Itani, T.Chiba et al.  
Colonic ulceration caused by administration of loxoprofen sodium.  
Internal Medicine 38:249-251, 1999.
3. T.Itoh, Y.Wakatsuki, T.Chiba et al.  
The vast majority of gastric T cells are polarized to produce T helper 1 type cytokines upon antigenic stimulation despite absence of Helicobacter pylori infection.  
J Gastroenterol 34:560-570, 1999.
4. F.Inoue, T.Chiba.  
Regression of MALT lymphoma of the rectum after anti-H.pylori therapy in a patient negative for H.pylori
5. H.Nakase, J.Mimura, T.Chiba, et al.  
Endoscopic resection of small inflammatory fibroid polyp of the colon.  
Internal Medicine 39:25-27, 2000.
6. H.Nakase, K.Okazaki, T.Chiba, et al.  
Development of an oral drug delivery system targeting immune-regulating cells in experimental inflammatory bowel disease: A new therapeutic strategy.  
J Pharmacol Exp Therapeutics, 229:15-21, 2000.
7. 渡辺 亨、千葉 勉. 高齢者胃潰瘍・胃癌について. Medical Practice, 5:801-803, 1999.
8. 中田裕久、千葉 勉. 消化管運動改善薬（主に亢進薬）. 治療薬 4:37-40, 1999.
9. 中田裕久、千葉 勉. 過敏性腸症候群（IBS）の病因・病態免疫異常・消化管ホルモンのとらえかた  
G.I.Research 7:378-383, 1999
10. 千葉 勉. 消化器疾患 4 1  
消化器系の加齢変化と高齢者における消化器疾患の特徴. 新老年学. 折茂 肇編. 東京大学出版会、727, 1999.

大野恭太、千葉 勉. 腹痛. おとしよりとくらす. 日本老年医学会編. 文光堂. 174-182, 1999.

12. 千葉 勉. 消化と吸収. 現代医学の基礎4 生体の調節システム. 萩原俊男、垂井清一郎編. 岩波書店 149-164, 1999.

# 高齢者の早期食道癌に対する内視鏡的治療法の適応拡大のための研究

幕内博康 (東海大学医学部外科 教授)

急増する食道早期表在癌に対応して内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の適応拡大を図っている。今回は腫瘍径に関する適応拡大と施行困難部位に対する適応拡大を検討した。前者についてはEMR-tubeを用いての分割切除法および全周性切除法、予防的拡張術の手技を開発した。また、先端バルーンを装備した新型チューブの開発および臨床例を増加し得た。

キーワード：高齢者食道癌，内視鏡的粘膜切除術

食道癌は他の消化器癌と比べて、より高齢者に好発する。さらに、その外科的切除術は開胸開腹のうえ頸部胸部腹部の3領域にわたるリンパ節郭清を要し、加えて胃を頸部まで挙上して食道を再建する極めて侵襲の大きな手術である。術中・術直後を乗り切って社会復帰しても、術後長期の嚥下運動の不順による嚥下性肺炎の出現の可能性があり、さらに反回神経麻痺による発声障害や、摂食量の低下による栄養障害をきたしやすく、特に高齢者ではその傾向が強い。外科的治療技術の進歩に伴い長期生存例が増加すると共に、この問題は大きなものとなっている。すなわち、食道切除再建術は可及的に避けるべき手術であるといえる。

最近、診断技術、特に内視鏡診断の進歩により、早期表在食道癌の発見が急増している。

内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の適応には、リンパ節転移がなくEMRで根治できること、手技的に安全に切除できること、の2点が

条件となる。それゆえ、適応は、(1)粘膜上皮あるいは粘膜固有層(m1, m2)にとどまるもの、(2)長径3cm未満のもの、(3)2/3周位までのもの、(4)同一食道内に病巣数が3~4個まで、としている。しかし、その適応を拡大するための検討を行ってきた。

今回は腫瘍径の大きなもの、および施行困難部位への適応拡大を行った。

## A. 研究目的

腫瘍長径3cm以上のものに対する安全で確実なEMRの手技を開発すること。さらに全周性の病巣やEMRを適応しにくい胸部中部食道前壁や下部食道屈曲部にも鉄鋼を拡大することを目的とした。

## B. 研究方法

1. 腫瘍径におけるEMRの適応拡大に関する手技の開発

大きい病巣を確実安全に分割切除し、その後の切除標本の再構築および病理組織学的検討に耐え得る方法でなければならない。

(1) 分割切除の第1切除粘膜片で最深部

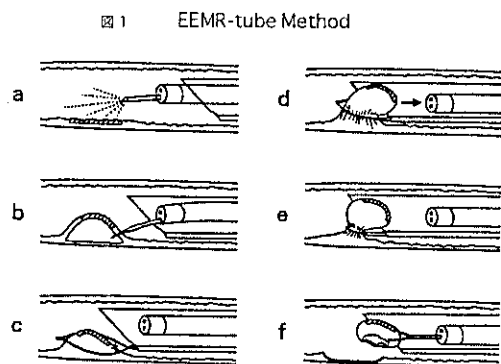
を含めて確実に切除する。(EEMR-tube使用)

(2) 第2切除では食道穿孔を来すことなく安全に追加切除する。(EEMR-tube使用)

(3) 第3切除では残存する小病巣(5~6mm)を必要最小限の切除を行う。(EEMR-tubeを用いたstrip biopsy法)

(4) 遺残する微小病巣(1~2mm)および切除断端のトリミングを行う。(hot biopsy)

以上に対応し得る手技の開発を検討した。



## 2. EMR施行困難部位を克服するEEMR-tubeの開発

食道は脊柱に沿って前弯しているため、経口的に挿入したEEMR-tubeは後壁には密着し易いが、前壁には当たり難い。また、下部食道では大動脈をまたぐため、食道が屈曲している。これらに対応できるように、前方へ

屈曲可能なEEMR-tube2の開発を行った。さらに、EEMR-tube1の前方屈曲型(始めから前方へ屈曲しているもの)を開発した。

## C. 研究成果

### 1. 腫瘍径におけるEMRの適応拡大に関する手技の開発

四段階内視鏡的粘膜切除術(Four step endoscopic mucosal resection, Four step EMR)を開発した。

#### (1) 第1段階 (first step)

EEMR-tubeを用いて病巣の手前から最深部を含めて大きくEMRを施行する。病巣の手前3mm位を穿刺して粘膜下層のインジゴカルミン・エミネフリン加生理食塩水を十分に注入する。穿刺部までEEMR-tubeの短い方の先端を進め、サイドチャンネルからスネアを挿入し、病巣の上で広げる。内視鏡で吸引し、病巣を含んだ粘膜をtube内に吸引する。スネアを絞扼し、切開電流4.0ポイントで一気に切断する(図1)。

#### (2) 第2段階 (second step)

続いて遺残病巣をEEMR-tubeを用いて切除する。EEMR-tubeを一度、EMR施行部を越えて挿入し、スネアを広げておいて、tubeを引き戻し、粘膜切除された断端に位置させる。続いて、遺残病巣の大きさに合わせて吸引を行い、スネアで絞扼して切除する(図2,3)。

#### (3) 第3段階 (third step)

5~6mmの病巣が遺残したときは、tubeで吸引切除するまでもない。EEMR-tubeのサイドチャンネルからスネアを挿入し、内視

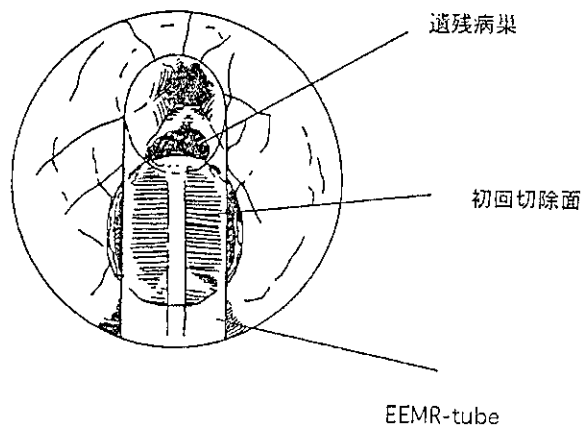


図2 肛側部の追加切除

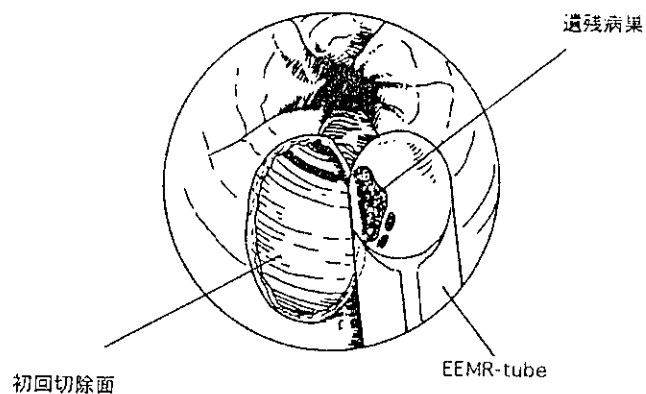


図3 側方の追加切除

鏡の鉗子孔から把持鉗子を挿入する。把持鉗子をスネアに通しておき、把持鉗子で病巣を把持して牽引し、必要十分な粘膜をスネアで絞扼して通電切除する(図4)。

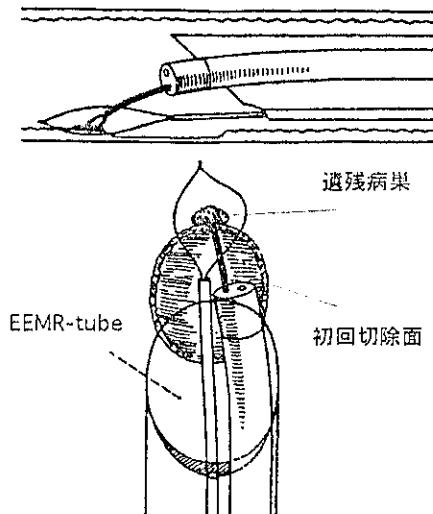


図4 遺残する小部分病巣の切除

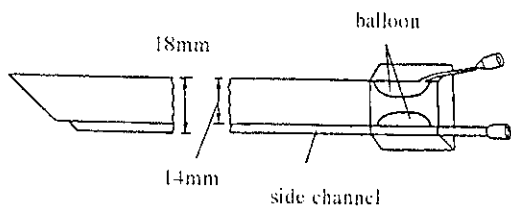


図5 EEMR-tube

#### (4) 第4段階 (fourth step)

第1切除と第2切除の間の遺残物、1~2mmの遺残病巣にはhot biopsyで診断と治療を兼ねるとともに、切除部のトリミングを行う。さらに、切除標本を伸展固定してヨード染色を行い、病巣が切除断端に近接している部分があれば、それに対応する食道側の切除断端にhot biopsyを行う。

#### 2. EMR施行困難部位を克服するEEMR-tubeの開発

EEMR-tubeの先端に図5のような片側バルーンをつけ、tube先端の斜切部が食道壁に密着するような工夫を行った。これにより、食道壁前壁に存在する病巣の切除が容易となった。また、従来のチューブにカーブをつけた屈曲チューブを開発した。

#### 3. EMR施行困難例の症例

食道入口部症例2例、食道胃接合部症例3例、左主気管支肛側前壁症例5例、全周性の粘膜切除を6例に施行した。

#### D. 考察

近年、診断技術の進歩、とくに直視のパン  
エンドスコピーの開発とヨード染色の普及に  
より食道の早期表在癌の発見例が増加してき  
ている。

われわれの施設では、1,464例の食道癌を  
扱っているが、早期表在癌は41.5%を占め、  
最近3年間では417例中251例60.2%を占め  
るに至っている。これら早期癌の発見例の増  
加に伴い、1988年からわれわれは食道早期  
病巣に対する内視鏡的粘膜切除術を開発し、  
種々改良のうえEEMR-tube法を考案した。

以前の研究により深達度がやや深い、粘膜  
筋板に浸潤(m3)したり、粘膜下層表層に浸  
潤(sm1)する症例では、10~15%のリンパ  
節転移を有するが、詳細に検討した結果こ  
の群の約半数がEMRで根治できるようになっ  
た。すなわち、EMRが可能と内視鏡所見か  
ら判断されるものでは脈管侵襲のあるもの、  
inf rのもの、poorly diff. のもの以外は  
リンパ節転移はまずなく、適応としてよいと  
判断された。今回は腫瘍径の大きなものに対  
しても深達度の浅いものに対してはEMRを  
適応したいと考え、そのために分割切除の方  
法を種々考案した。

このEEMR-tubeを自在に使用して大きな  
病変にもEMRを容易に施行できるようになっ  
た。5cm以上の病巣にも、さらには、全周性  
の病巣にもEMRを適応している。

この手技を行うにあたって注意すべき点は  
以下のとおりである。(1)最深部を1つの粘  
膜切除片内に納めること。通常は第1切除片  
に含めることができるが、病巣によっては最  
深部が肛門側にある場合がある。このときは  
第1切除を控え目にして、第2切除片の中央  
に最深部が位置するようにデザインする必要

がある。どうしても避けたいのは、病巣の最  
深部が2分割されてしまうことである。深達  
度が不明となるばかりでなく、局所再発の原  
因ともなり兼ねない。(2)前壁切除は生理食  
塩水注入により膨隆させた後直ちに行う。全  
周性病巣は勿論、大きい病巣となると前壁側  
に存在することとなる。この切除に当たって  
は、病巣の部分だけ膨隆させることと、膨隆  
させて直ちに切除することが大切である。  
必要以上に周囲を膨隆させると相対的に病巣  
部が陥凹することとなる。必要な部分のみ膨  
隆させ素早く切除することが大切である。

(3)分割切除間および切除断端のトリミング  
を十分に行う。分割切除を行うとその境界部  
に岬状の部分が残ったり、また粘膜筋板の一  
部が残存したりすることがある。これらは十  
分に切除しておかないと局所再発の原因とな  
る危険性を秘めている。丹念に hot biopsy  
で処理しておく必要がある。(4)3/4周以上、  
あるいは全周性に切除した場合は狭窄予防処  
置を要する。狭窄を来さないように3日間の  
抗生剤の静脈内投与、1~2回/週の内視鏡的  
硬化療法 of 装着バルーンによる予防的拡張術  
を行うことにより狭窄を発生することなく治  
癒させることができるようになった。狭窄が  
発生してしまったらTTSあるいはタングステ  
ンブジーにより拡張術を行う。

前壁病巣切除用の扁心バルーン付き  
EEMR-tubeあるいは、屈曲チューブの使用  
により、前壁病巣の切除は容易になった。特  
に左主気管支で圧排される部分の肛門側が容  
易に切除できる。その他のEMR施行困難部  
位である食道入口部から入口部直下は従来  
のEEMR-tube法で容易に施行できるようになっ  
た。最後に残っているのは、下部食道で大動

脈の動脈硬化により屈曲している部位である。EMR-Cap法を用いるときもあるが、それでもなかなか困難である。今後の問題として残っている。

以上、種々の新しい治療法の工夫により、より多くの症例に対しEMRを施行し得るようになった。とくに高齢者にとっては外科的切除術を受けることなく、EMRで治療できるようになったことは、QOLの維持が可能となり大きな福音である。

さらに、その経済的効果を考えても著しい経費の節減となる。放射線・化学療法と比較しても、治療効果、治療期間、安全性、患者への侵襲、術後QOL、すべての面から優れていると思われる。

## F.. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 幕内博康 : 消化器内視鏡治療ハンドブック 編著. 中外医学社. 1999
- (2) 幕内博康 : 早期食道癌の内視鏡治療 EEMR-tube法, 消化器病セミナー78 消化器内視鏡治療－鉄鋼と手技の基本. しえるす出版. p47-58, 20002.
- (3) 幕内博康, 他 : 食道sm癌の治療方針を踏まえた診断戦略. 消化器内視鏡. 11:1369-1376,1999

### 2. 学会発表

- (1) Makuuchi H.:Endoscopic Mucosal Resection for Early Esophageal Cancer. 14th International Workshop on Therapeutic Endoscopy. Hong Kong, 1999.12.
- (2) 幕内博康 : Imの進行癌に対する治療戦

略－胸腔鏡下手術vs開胸下手術－ 胸部食道癌に対する開胸根治術. 日本胸部外科学会第48回卒後教育セミナー. 1999.3.

- (3) 幕内博康 : シンポジウムIII 食道癌の治療. 1.食道癌の治療. 日本気管食道科学会第10回認定医大会. 2000.2.

# 高齢者早期胃癌の新しい内視鏡治療法の開発

木下芳一（島根医科大学医学部内科学講座内科学第二 教授）

高齢者早期胃癌のより安全で確実な内視鏡治療を行うことを目的に把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブを用いた内視鏡切除の有用性について検討した。

さらに切除後の残存胃癌病変の各種焼却法の有用性について検討した。

## A. 研究目的

高齢者の早期胃癌の安全で確実な内視鏡切除を行い、さらに内視鏡切除にて残存した胃癌組織を内視鏡的に有効に焼却する方法を研究・開発する。

## B. 研究方法

私共は、胃癌の内視鏡的な切除を行う際に粘膜切除中に切除部位の深さを超音波ミニチャープローブを用いてリアルタイムにモニタリングできる装置を開発している。本装置は、内視鏡の鉗子口を通過する超音波プローブと把持鉗子の機能を備えた器具であり、病変部を把持してスネア電気メスにより通電切除中に切除される深部をモニターできる。そこで、今回の研究では、本器具を用いて十分なインフォームドコンセントを得た後に、粘膜下浸潤のない通常の内視鏡切除用器具でも切除が行える病変と、従来の装置では完全切除が困難であった粘膜下浸潤がある早期胃癌例に内視鏡的粘膜切除を行った。その後、完全切除率、切除中の切除深度の判定の容易さ、器具の使用性について検討を行った。

また、高齢者では、内視鏡切除の切除範囲を術後の胃粘膜切除部位をできるだけ小さくする目的で病変部端ぎりぎりの部位に設定すること

が多く、また担癌例の全身状態や合併疾患を考慮して、完全切除が困難な例にも内視鏡切除を行うことが多く、切除後に癌病変が残存することが多い。そこで、この残存病変を完全に焼却できる方法をめざして、マイクロターゼによる内視鏡的マイクロウェーブ焼却法とアルゴンプラズマ凝固法との治療成績の比較を行った。

## C. 研究結果

内視鏡的胃癌切除を行う場合に把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブを用いると、プローブの径がやや太いために鉗子チャンネル内での操作が困難であったが、一般の把持鉗子と同様に粘膜内に限局する胃癌の切除は可能であった。一方、粘膜下浸潤のある胃癌を切除を行い、その浸潤深度を把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブを用いて判定することは可能であったが、スネア電気メスを用いて通電切除中にリアルタイムに切除深度をモニタリングすることは困難であった。粘膜内癌、および粘膜下浸潤を伴う癌の完全切除率については両者の器具で差はなかった。

次いで、内視鏡的胃粘膜切除後の残存胃癌病変の焼却について検討を行った。マイクロウェーブ焼却法を用いてもアルゴンプラズマ凝固を用



いても内視鏡的に残存病変を完全に焼却することは可能であった。現在まで最長6か月の経過観察を行っているが、内視鏡生検でも局所再発を認めた例は両群ともに認められていない。

#### D. 考察

把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブは、病変の深達度を判定するうえでは有効であったが、スネアー使用中は、病変部とプローブとの密着を持続することが困難でありリアルタイムに切除深度をモニタリングするためには、プローブの形状に改良が必要であると考えられた。

内視鏡切除後の残存胃癌病変の焼却にはマイクロウエーブ焼却法もアルゴンプラズマ凝固法も同様に有用であった。

#### E. 結論

把持鉗子機能付き超音波ミニチャープローブは、さらなる改良を必要とすることが明らかとなった。胃癌残存病変の追加治療にはマイクロウエーブ法とアルゴンプラズマ凝固が有用であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① 鍛治武和, 木下芳一, 高齢者消化器疾患の病態と治療—高齢者における上部消化管疾患とその治療(消化性潰瘍)—, 老年消化器病, 11: 7-12, 1999.
- ② 木下芳一, 9. 全身性疾患と消化管, In: 内科学(黒川清, 松澤佑次編), 分光堂, 東京, 1999.
- ③ 木下芳一, 足立経一, GERDの新分類からみた治療戦略 1. 酸分泌抑制薬 1) プロトンポンプ阻害剤, Progress in Medicine, 19: 1989-1993, 1999.
- ④ 奥山俊彦, 足立経一, 植木和則, 木下芳一, 内視鏡的切除により診断、治療した食道粘表皮癌の1例, Gastroenterological Endoscopy, 42: 14-19, 2000.
- ⑤ 天野和寿, 木下芳一, VI 胃・食道逆流症の治

療, 2. 薬物療法, 日本内科学会雑誌, 89: 68-73, 2000.

- ⑥ Maekawa T, Waki S, Kinoshita Y, et al, Midkine gene expression in the healing process of gastric ulcer, J Lab Clin Med, 133: 349-352, 1999.
- ⑦ Yuki T, Akagi S, Kinoshita Y, et al, Simultaneous elevation of serum amylase and lipase levels due to multicross-immunoglobulin bound enzymes in a patient with alcoholic liver cirrhosis, Pancreas, 18: 418-419, 1999.
- ⑧ Arima N, Adachi K, Kinoshita Y, et al, Predictive factors for metachronous recurrence of early gastric cancer after endoscopic treatment, J. Clin. Gastroenterology, 29: 44-47, 1999.
- ⑨ Ashizawa N, Niigaki M, Kinoshita Y, et al, The morphological changes of exocrine pancreas in chronic pancreatitis, (Invited Review) Histology and Histopathology, 14: 539-552, 1999.
- ⑩ Ishihara S, Hassan S, Kinoshita Y, et al, Growth inhibitory effects of somatostatin on human leukemia cell lines mediated by smatostatin receptor subtype 1, Peptides, 20: 313-318, 1999.
- ⑪ Date Y, Nakazato M, Kinoshita Y, et al, Enterochromaffin-like cells, a cellular source of uroguanylin in rat stomach, Endocrinology, 140: 2398-2404, 1999.
- ⑫ Matsushima Y, Fukuda H, Kinoshita Y, et al, Possible involvement of Helicobacter pylori infection in gastric ulcer formation after the Hanshin-Awaji earthquake — A case control study of Helicobacter pylori infection and stress-induced gastric ulcers —, Helicobacter, 4: 94-99, 1999.
- ⑬ Hirakawa K, Adachi K, Kinoshita Y, et al, Prevalence of non-ulcer dyspepsia in Jananese population, J. Gastroenterol Hepatol, (in press).
- ⑭ Watanabe M, Tanaka S, Kinoshita Y, et al, Laparoscopic observations of hepatic capsular abnormalities: non-postoperative adhesions and

capsular thickening, *Gastrointestinal Endoscopy*,  
(in press) .

⑮ Shunji Ishihara, Takekazu Kaji, Yoshikazu Kinoshita, et al , Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy, *Alimentary Pharmacology and Therapeutic* , ( in press) .

⑯ Makoto Watanabe, Yasushi Uchida, Yoshikazu Kinoshita, et al, Coinfection with hepatitis C virus and TT virus in a case of late onset hepatic failure , *American Journal of Gastroenterology*, (in press) .

⑰ Adachi K, Ishihara S, Kinoshita Y, et al, Efficacy of sucralfate for *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*,  
(in press) .

⑱ Suetsugu H, Ishihara S, Kinoshita Y, et al, Effect of rebarnipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa, *J Lab Clin Med*,  
(in press) .

# 高齢者消化器疾患に対する新しい内視鏡的治療法の開発に関する研究

## －膵胆道疾患の内視鏡的治療－

分担研究者 中島正継 京都第二赤十字病院副院長（消化器科部長）

### 研究要旨

膵疾患に対する内視鏡的治療法の開発に関して、経口経乳頭的ルートからの内視鏡的膵管ドレナージ術と内視鏡的膵管切石術について検討した。これらの手技は内視鏡的乳頭括約筋切開術の発展である乳頭部膵管切開術と副乳頭切開術を基本的手技とするが、いずれも安全に実施でき、慢性膵炎や膵石症の治療法として極めて有用であった。

### A. 研究目的

膵胆道疾患に対する内視鏡的治療法のアプローチルートとしては、経口経乳頭的ルート、経皮経肝的ルート、経皮経腹的ルートなどが応用されている。これらのルートのうち、最も短時間に低侵襲性に実施できるのが経口経乳頭的ルートであり、総胆管結石症に対する内視鏡的胆管切石術と閉塞性黄疸に対する内視鏡的減黄術が、高齢者に対しても極めて有用であることは既に報告してきた。また最近では、この経口経乳頭的ルートからの内視鏡的治療法の膵疾患への応用が新しい展開として注目されている。今回の研究テーマでは膵疾患に対する内視鏡的治療法の高齢者に対する有用性と意義について評価する。

### B. 研究方式

膵疾患に対する内視鏡的治療法としては種々の方法が試みられているが、対象となる疾患の頻度からは主膵管に病変を有する慢性膵炎や膵石症が中心である。特に、慢性膵炎では膵液中の粘液蛋白栓の除去や主膵管狭窄の解除を目的とする内視鏡的膵管ドレナージ術と、膵石症での主膵管結石を除去する内視鏡

的膵管切石術が注目されており、これらの治療法を検討した。

#### 1. 手技

経口経乳頭的ルートからの内視鏡的治療法の基本的手技は、十二指腸内視鏡下に高周波電気メスを用いて乳頭部を切開する内視鏡的乳頭括約筋切開術(endoscopic sphincterotomy, EST)である。最近では、このESTを治療目的に応じて乳頭部胆管切開術(EST of the bile duct, EST-BD)、乳頭部膵管切開術(EST of the pancreatic duct, EST-PD)、副乳頭切開術(EST of the accessory papilla, EST-AP)に分ける手技的発展がみられる。膵疾患に対する内視鏡的治療においては、EST-PDを基本的手技とする膵管ドレナージ術が中心であり、粘液蛋白栓を合併する慢性膵炎ではチューブによる粘液蛋白栓の吸引洗浄を主に行い、主膵管狭窄を合併する慢性膵炎ではバルーン拡張術やステント留置術(1～3か月後に抜去)を併用する。また、膵石症(主膵管結石症)に対しては自然排出法とバスケット摘出法の切石法に加えて、碎石法として体外衝撃波碎石法(extracorporeal shock-wave

lithotripsy, ESWL)を適宜併用する。なお、膵管分離症では副乳頭からの膵液の排出改善を目的にEST-APを選択する。

## 2. 対象

上腹部の疼痛や不快感などの膵性症状を有する70例（慢性膵炎28例、膵石症39例、膵管分離症3例）で、いずれも膵機能の低下を認めている。慢性膵炎の内訳は膵管内粘液蛋白栓合併22例と主膵管狭窄合併6例であった。膵石症の39例はいずれも主膵管内に1個から十数個の結石を有していた。また、膵管分離症の3例はいずれも膵液の主たる外分泌経路は副膵管から副乳頭を介するものであった。

## 3. 検討方法

上述の手技の成功率、合併症の発生率および自覚症状の消失の程度について検討した。また、成功例での長期経過における疾患と症状の再発の有無と程度についても検討した。

## C. 研究結果

### 1. 内視鏡的膵管ドレナージ術

慢性膵炎の28例（粘液蛋白栓合併22例、主膵管狭窄合併6例）の全例でEST-PDが行なえ、粘液蛋白栓合併の22例では吸引洗浄による膵管ドレナージ術を実施でき、主膵管狭窄合併の6例ではバルーンによる主膵管拡張術とステント留置術にも成功した。また、膵管分離症の3例でもEST-APに成功した。いずれも何等の合併症も無く、術後に自覚症状の消失や膵機能検査の改善を認めた。1年から12年に及ぶ経過観察では、慢性膵炎の5例（粘液蛋白栓合併2例、主膵管狭窄合併3例）に再発を認め、再度の内視鏡的治療で軽快したが、主膵管狭窄合併の3例では平均6か月ごとの頻回の治療を要した。なお、膵管

分離症では術後に何等の再発症状を認めなかった。

### 2. 内視鏡的膵管切石術

膵石症の39例の前例で安全にEST-PDに功したが、完全切石に成功したのは33例であり、残りの6例（主膵管狭窄合併の5例と、膵仮性嚢胞合併の1例）では切石に失敗した。切石成功の33例での結石除去方法は自然排出法8例、バスケット摘出法12例、ESWL併用11例であり、いずれも安全に実施でき、自覚症状や膵機能検査に著大な改善を認めた。切石不成功の6例はいずれも主膵外管狭窄や屈曲が高度であり、切石操作が極めて困難な例であった。切石成功の33例で3か月から10年に及ぶ経過観察では6例に結石の再発を認め、再切石を余儀なくされたが、いずれも主膵管狭窄例でのアルコール過飲継続の例であった。

## D. 考察

膵疾患に対する内視鏡的治療の目的は、内科的治療が困難である膵疾患特有の症状や病態を非手術的に改善させることにある。特に、慢性膵炎や膵石症での粘液蛋白栓、膵石、主膵管狭窄などの膵液鬱滞因子は疼痛や膵機能障害を増強させるが、これらの因子を内視鏡的に除去することは極めて合理的である。内視鏡的治療法として最も古くから行なわれてきたのは、内視鏡的逆行性胆膵管造影法の手技にて慢性膵炎での粘液蛋白栓を吸引洗浄する方法である。しかしながら、この方法は通常乳頭を介する手段であるために、粘液蛋白栓の除去に限界があり、持続的効果も疑問視されてきた。

このような状況下に、胆管結石の内視鏡的切石術や閉塞性黄疸の内視鏡的減黄術の基本的