

- 2) 長谷部修:胃切除後 Billrouth II 法での ERCP. 消化器内視鏡 12 : 814-815, 2000.
- 3) 高橋邦幸, 真口宏介, 湯沼朗生, ほか:胃全摘後症例に対する ERCP 関連手技. 胆と膵 25 : 11-17, 2005.
- 4) 猪俣正秋, 照井虎彦, 遠藤昌樹, ほか:胃全摘, Roux-en-Y 再建例に対する ERCP および経十二指腸乳頭的内視鏡治療. 胆と膵 25 : 19-25, 2005.
- 5) 遠藤直樹, 猪俣正秋, 稲葉宏次, ほか:ダブルバルーン内視鏡の小腸疾患以外への応用. 臨床消化器内科 22 : 331-336, 2007.
- 6) 小川哲史, 西本 茂, 前川真輝, ほか:透明フード装着直視型内視鏡を使用した, Billrouth II 法再建例に対する内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP). 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST). Gastroenterol Endosc 35 : 488-497, 1997.
- 7) Bergmann JJ, Van Berkel AM, Bruno MJ, et al : A randomized trial of endoscopic balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones in patients with a prior Billrouth II gastrectomy. Gastrointest Endosc 53 : 19-26, 2001.
- 8) 小松 裕 片本哲郎:乳頭バルーン拡張, 消化器内視鏡 12 : 854-855, 2000.
- 9) Kim MH, Lee SK, Lee MH, et al : Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and needle-knife sphincterotomy in patients with Billrouth II gastrectomy : A comparative study of the forward-viewing endoscopy and the side-viewing duodenoscope. Endoscopy 29 : 82-85, 1977.
- 10) 平田公一, 本間敏男, 木村康利, ほか:膵癌術後の QOL の維持および合併症対策. 消化器外科 28 : 177-187, 2005.

* * *

85歳以上高齢者の悪性胆管狭窄症例に対する 内視鏡的胆汁ドレナージ術の成績

村上晶彦^{1)*}, 谷合久憲¹⁾, 藤原隆雄²⁾, 三浦達也²⁾, 大森信弥²⁾,
吉田雅義²⁾, 上野孝治²⁾, 池端 敦²⁾, 小野 満²⁾

岩手県立中央病院 内視鏡科¹⁾, 同 消化器センター内科²⁾

The clinical outcome of palliative drainage (endoscopic retrograde biliary drainage : ERBD)
in malignant biliary structure of over 85 aged patients

Akihiko Murakami¹⁾, Hisanori Tani¹⁾, Takao Hujuwara²⁾, Tatuya Miura²⁾, Sinya Omori²⁾,
Masayosi Yoshida²⁾, Kouji Ueno²⁾, Atushi Ikehata²⁾, Mitsuru Ono²⁾

Endoscopy Unit¹⁾, Gastroenterology Unit²⁾, Iwate Prefectural Central Hospital

Abstract

Between January 2002 to December 2005, 18 patients (3 with gallbladder carcinoma, 3 with extra hepatic bile duct carcinoma, 5 with hepatic bile duct carcinoma, 2 with papilla carcinoma and 5 with pancreatic carcinoma) were treated with endoscopic retrograde bile drainage (ERBD) using tube stent. All the patients were over 85 years of age with malignant biliary structure.

Mean survival time in patients with gallbladder carcinoma, extra hepatic bile duct carcinoma, hepatic bile duct carcinoma, papilla carcinoma and pancreas carcinoma were 3.2 months, 19 months, 4.2 months, 20 months and 4.2 months, respectively.

In 6 patients with malignant biliary structure, there were no significant differences between the mean survival time of the patients with obstructive jaundice and that of the patients without.

ERBD with tube stent can be used effectively and safely for the patients who are over 85 years of age with malignant biliary structure if endoscopists fully recognize the fact that patients over 85 years of age with malignant biliary structure may be highly risky. In order to prevent pre-vene complications from developing, ERBD is required to be performed by qualified endoscopists.

和文要旨

当科の過去3年間に経験した85歳以上の悪性胆管狭窄症例に対する内視鏡的胆汁ドレナージ術は18例であり、胆嚢癌3例、胆管癌8例(肝外3例 肝門部5例)、乳頭部癌2例、膵癌5例であった。初回治療は中切開の内視鏡的乳頭切開術(endoscopic sphincteromy : EST)を基本的に施行後、内視鏡的胆汁ドレナージ術をした。平均生存期間は胆嚢癌3.2カ月、肝外胆管癌19カ月、肝門部4.2カ月、乳頭部20カ月、膵癌4.2カ月であった。施行時期では、受診時黄疸無例6例については診断時期(発黄前)3例、黄疸発現時期3例であったが、生存期間に有意差はなかった。85歳以上の高齢者悪性胆管狭窄症例では、ハイリスク患者であり、いかに偶発症を少なくし、さらに初回の内視鏡的胆汁ドレナージ術は、偶発症を起こさないように、合併症の予防と同時に合併症に備えて器具の操作を慎重かつ熟練しておくことが大切と考えた。

*村上晶彦 岩手県立中央病院内視鏡科 〒020-0066 岩手県盛岡市上田1-4-1 Tel: 019-653-1151 / Fax: 019-653-8919

1. はじめに

85歳以上の高齢者悪性閉塞性黄疸例の場合，“胆道閉塞”，“感染”，“宿主の抵抗性”の3因子のうち，“宿主の抵抗性”の減弱が最大のポイントであり，cholangio-venous refluxにより細菌が血中へ逆流し検出域値に達する前に，高齢者では閉塞性化膿性胆管炎の病態を呈してしまう。そのため，早期の“胆道閉塞の解除”が必要であり，ドレナージの成否が予後を左右する^{1,2)}。

今回85歳以上の高齢者悪性胆道狭窄に対し，初回治療は中切開の内視鏡的乳頭切開術(以下ESTと略す)を基本的に施行後，チューブステントによる内視鏡的胆汁ドレナージ術(endoscopic retrograde bile drainage: 以下ERBDと略す)。または内視鏡的経鼻胆汁ドレナージ，endoscopic naso bile drainage: ENBD併用)をし，減黄術後に予後を検

討した。

2. 対象症例

当科の過去3年間に経験した85歳以上の悪性胆管狭窄症例に対する内視鏡的胆汁ドレナージ術は18例であり，胆嚢癌3例，胆管癌8例(肝外3例，肝門部5例)，乳頭部癌2例，膵癌5例である(表1)。合併症は脳血管障害8例，虚血性心疾患6例，糖尿病4例である。

3. 成績

胆嚢癌3例の生存期間を表2に示す。平均生存期間は胆嚢癌3.2カ月であったが，2例が在宅へ退院可能であった。

胆管癌8例(肝外3例 肝門部5例)の生存期間を表2に示す。肝外胆管癌19カ月で肝門部胆管癌は4.2カ月で

表1 当科の過去3年間に経験した85歳以上の悪性胆管狭窄症例に対する内視鏡的胆汁ドレナージ術例

胆嚢癌	3例
胆管癌	8例(肝外3例，肝門部5例)
乳頭部癌	2例
膵癌	5例
計	18例

表2 胆嚢癌と胆管癌のドレナージ方法と予後

胆嚢癌 3例				
93歳，女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	
86歳，女性	チューブステント2本	3カ月死	在宅退院	
88歳，男性	EMS 2本	1カ月死		
胆管癌 8例				
肝外 3例				
85歳，男性	チューブステントからEMS	1年死	在宅退院	
86歳，女性	チューブステントからEMS	2年死	在宅退院	
89歳，女性	チューブステントからEMS	2年生存	在宅退院	
肝門部 5例				
87歳，女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	
85歳，男性	チューブステント2本	4カ月死	在宅退院	
86歳，男性	チューブステント2本	3カ月死		
89歳，女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	
88歳，女性	チューブステント2本	6カ月死	在宅退院	

表3 乳頭部癌と膵癌のドレナージの方法と予後

乳頭部癌 2例				
88歳，女性	チューブステントからEMS	2年生存中	在宅退院	
89歳，女性	チューブステント1本	1年6月死亡	在宅退院	
膵癌 5例				
88歳，女性	チューブステントからEMS	6カ月死	在宅退院	
85歳，女性	チューブステント	6カ月死	在宅退院	
85歳，男性	チューブステント	5カ月死	在宅退院	
92歳，女性	チューブステント	12カ月死	在宅退院	
99歳，女性	チューブステント	4カ月生存	在宅退院	

表 4 85 歳以上高齢悪性胆管狭窄例 18 例の偶発症と予後

高齢胆道癌	18 例
減黄成功	17 例 (95%)
偶発症	肺炎 2 例 (中等症) (10%)
	出血, 穿孔例 なし
在宅退院可能	16 例 (88%)
食事量アップ	16 例 (88%)

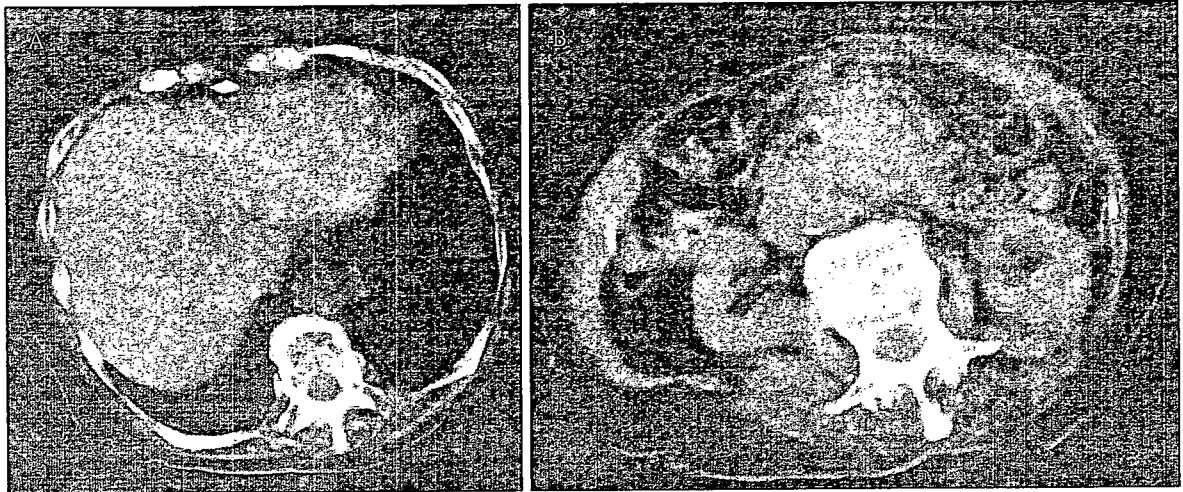


図 1 症例 1, 99 歳, 女性。膵頭部癌, 初診時 CT 像

- A : 受診時の CT 肝内胆管の拡張あり。
- B : 膵頭部の腫瘍あり。

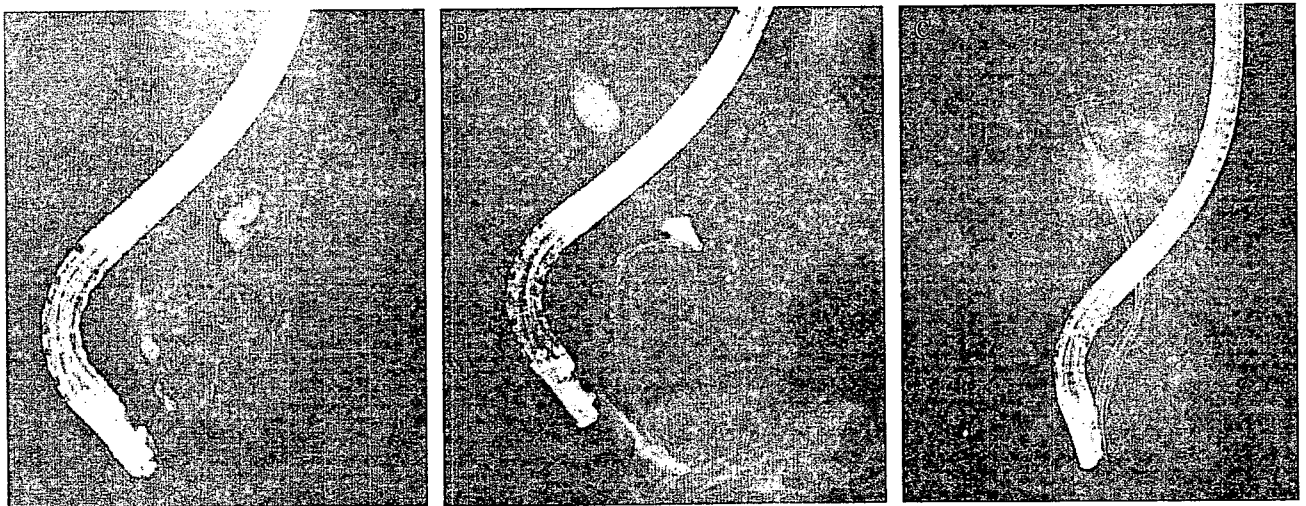


図 2 症例 1, 99 歳, 女性。膵頭部癌 ERCP 像, ERBD

- A : 膵頭部から体部にかけて, 主膵管の不整狭窄があり, 総胆管は閉塞していた。
- B : EST の後 7.2Fr, 12 cm の両ピッグテイル型のチューブステント留置。
- C : さらに 8.5Fr のチューブステントを 2 本総胆管内に留置し ERBD 施行。

あったが, 7 例は在宅へ退院可能であった。

乳頭部癌 2 例の生存期間を表 3 に示す。平均生存期間は 20 カ月であり, とともに退院可能であった。

膵癌 5 例の生存期間を表 3 に示す。平均生存期間は 4.2 カ月であり, 全例退院可能であった。

ステントの種類と施行時期についての検討を表 1 ~ 3

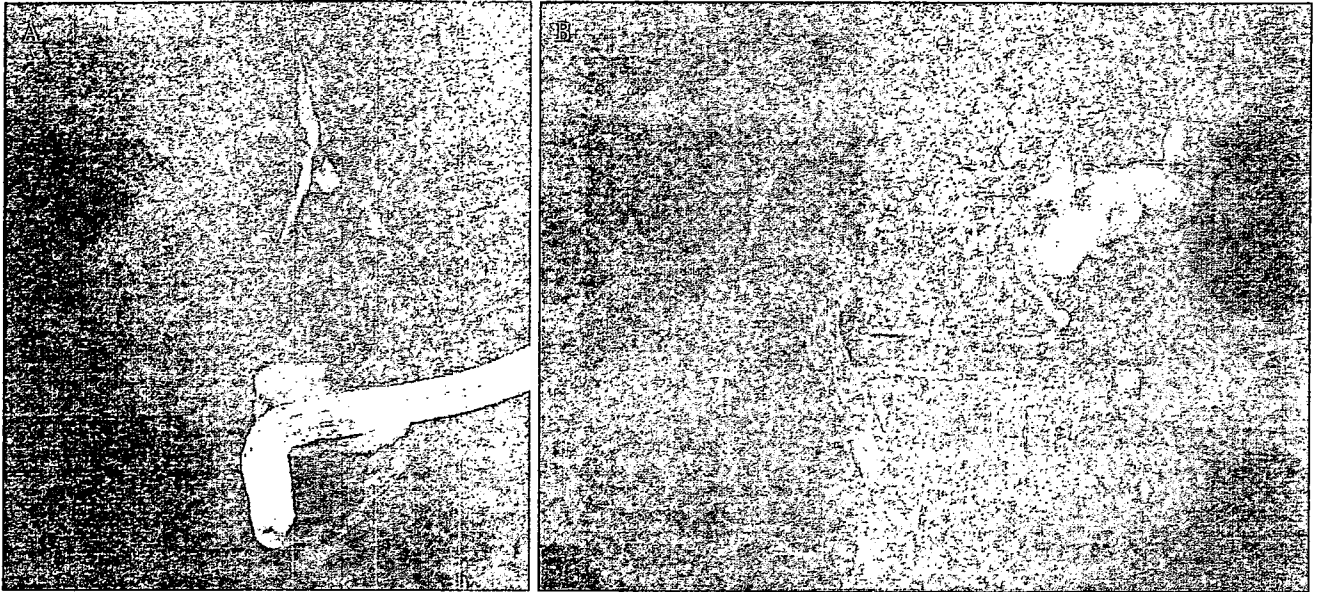


図3 症例2, 88歳, 男性。胆嚢癌肝門部浸潤, ERCP像, EMS (stent through stent 法施行)

A: 胆嚢癌肝門部浸潤による泣き別れ型の肝内胆管狭窄あり。

B: expandable metallic stent (EMS) を内視鏡的に左右肝内胆管に留置した。

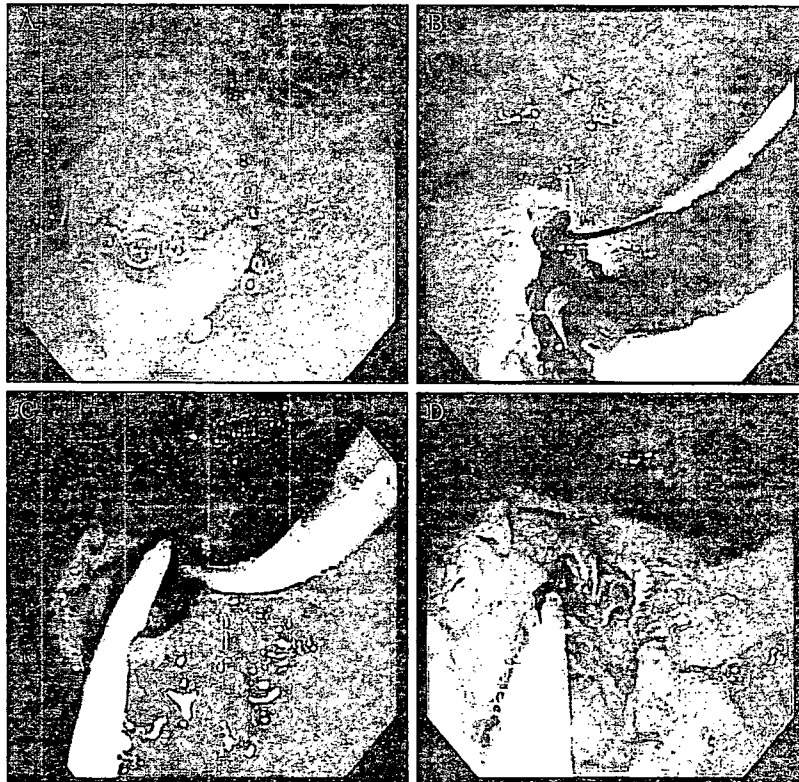


図4 症例3, 94歳, 女性。乳頭部癌, 内視鏡像(2004年6月)

A: 2004年6月の乳頭部。

B: EST時。

C: チューブステントを留置中。

D: チューブステントを留置後。

に示した。初回のチューブステントで対応して金属ステント (expandable metallic stent : 以下 EMS と略す) 挿入例は胆嚢癌 1 例, 胆管癌 3 例(肝外 3 例 肝門部 0 例), 乳頭部癌 1 例, 膵癌 1 例の計 6 例であった。

チューブステントは 8Fr か 7.2Fr を左右肝内胆管まで挿入する複数本ドレナージとした。施行時期では, 初診時に黄疸を認めない 6 例について, 胆汁ドレナージ施行時期を検討すると, 診断時期(発黄前) 3 例, 黄疸発現時期 3 例であったが, 両者の生存期間に有意差はなかった。治療による偶発症は, 絶食期間 5 日以内の中等度膵炎が 2 例 (10%) に認められたが, 出血や穿孔はなかった。

減黄された 17/18 例では全例食事摂取が可能となり, 在宅または施設へ転院可能例は 15/18 例であり, 全例食事量の増加をみた(表 4)。

4. 症例呈示

症例 1 は 99 歳女性, 膵頭部癌である。受診時 CT では膵頭部の腫瘍であり(図 1), ERCP では膵頭部から体部にかけて主膵管の不整狭窄があり, 総胆管は閉塞していた。EST の後 7.2Fr, 12cm の両ビッグテール型のチューブステントと 8.5Fr のチューブステントを 2 本総胆管内に留置した(図 2)。減黄できてから, 10 日後には退院し

て, 4 カ月現在生存中である。

症例 2 は 88 歳男性で胆嚢癌肝門部浸潤による泣き別れ型の肝内胆管狭窄例で, EMS を左右肝内胆管に留置した(図 3)。しかし 2 カ月後に死亡した。

症例 3 は 94 歳女性。脳梗塞で右片麻痺の合併症がある。十二指腸乳頭部癌で 2006 年 6 月にチューブステントを留置後に EMS に変更した。2 年後には胆管炎を併発して, EMS 内にチューブステントを stent in stent の形で留置した。3 年経過の現在も生存中である(図 4~6)。

5. 考案

高齢者は, 65~75 歳までの前期高齢者と, 75~89 歳以上の後期高齢者のさらに 90 歳以上の超高齢者に分かれ, 1967 年 Williamson らは高齢者の総合的機能評価(comprehensive geriatric assessment : 以下 CGA と略す)の重要性を報告した³⁾。CGA とは疾患や障害をもつ高齢者に対して医療, 社会, 精神, 心理, 身体的観点から, その高齢者個人のもつ生活機能障害を総合的に評価する方法である⁴⁾。

高齢者の悪性腫瘍の場合は, 悪性腫瘍に対する根治療法が無効で放置すると“死”に至る状態となった時点をも“終末期”とすれば, その定義さえ確立しておらず, 高齢の患者にとって最善となるように治療しようとするこ

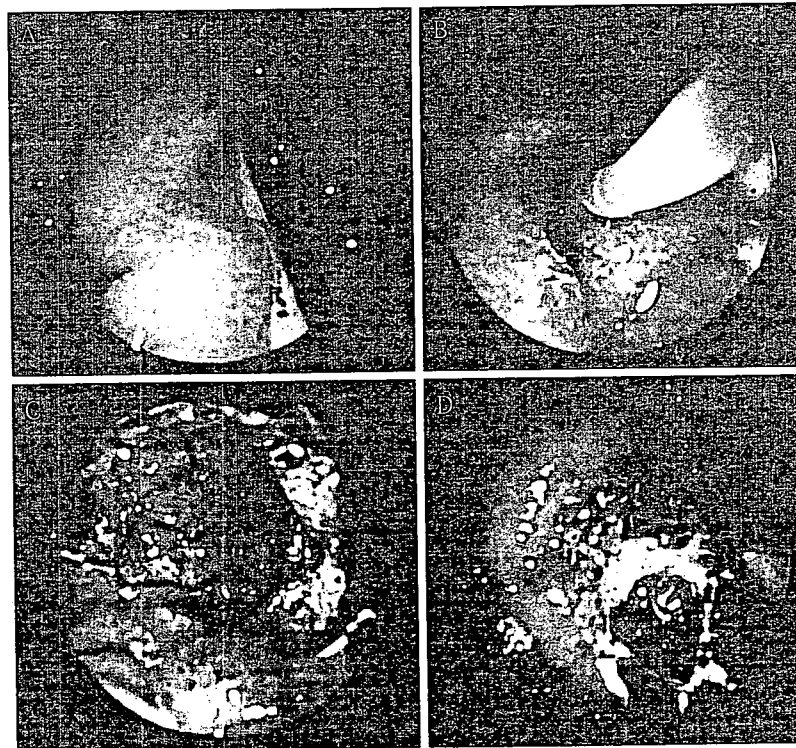


図 5 図 4 と同一症例。内視鏡像 (2004 年 6 月)

- A : 2004 年 11 月の乳頭部。
- B : チューブステント閉塞。
- C : EMS に変更時。
- D : EMS に留置時。

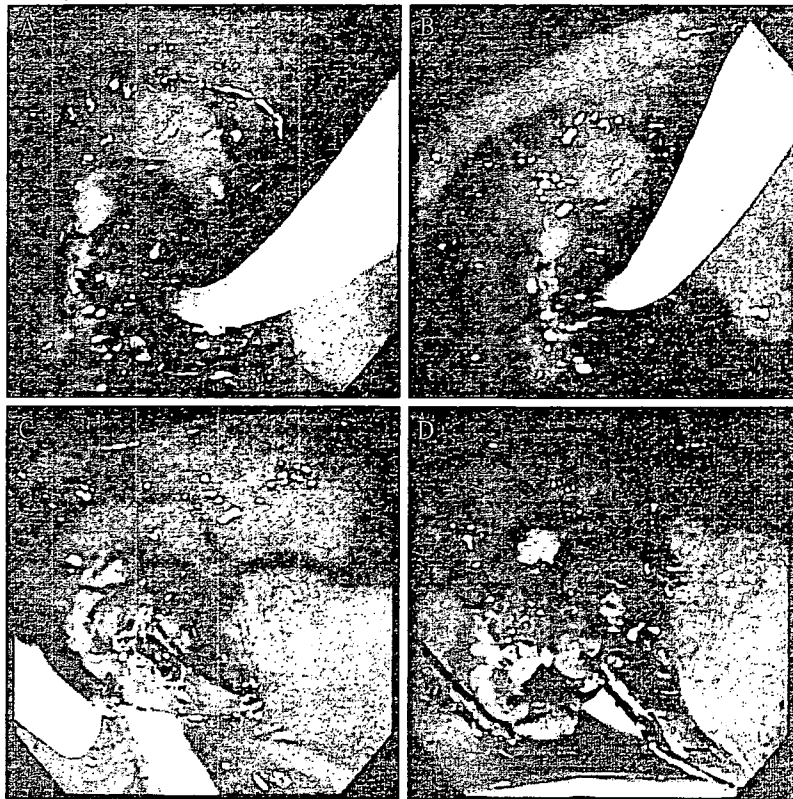


図6 図4と同一症例。96歳時。内視鏡像(2006年4月)

A: 2006年4月, 胆管炎を併発時乳頭部。

B: EMSの閉塞あり。

C, D: EMS内にチューブステントをstent in stentの形で留置。

と、患者の意志を尊重することなど基本的な考え方と死が不可避であることを考慮しながら、QOLを考え、かつ行う医療が大切とされる⁹⁾。

高齢者の場合、悪性腫瘍以外の疾患で死亡する患者も多い。高齢者の悪性腫瘍の特徴は、老衰の過程での“終末期”であり、混乱、認知症などの精神症状が生じやすく、感染症に対しては宿主の脆弱性がみられる。

さらに、高齢者の閉塞性胆管炎では、若年者に比べて、プロトンピン時間の延長、血小板数の減少が認められ、血管内血液凝固症候群へ進展しやすい状態である⁹⁾。また胆道炎併発の閉塞性黄疸例に対しては、高齢者では若年者に比べて、血管内血液凝固症候群から多臓器不全へと病状の進行が早く、緊急で可及的な胆汁ドレナージが必要である⁹⁾。しかも合併症の多い高齢者では治療手技による偶発症を避けなければならない。抗凝固薬内服症例でも、non ESTで施行可能であり、経乳頭的な内視鏡的胆汁ドレナージ術が有効である⁷⁾。高齢者の悪性胆管狭窄例では合併症が多く、外科的切除が困難な症例が多く、QOLを考慮すると、生理的な内視鏡的な経乳頭的胆汁ドレナージで減黄術をして、早期に在宅復帰を目指すべきと考えた⁷⁾。

しかし、85歳以上の高齢者悪性胆管狭窄症例はハイリ

スク患者であり、いかに偶発症を少なくし、さらに初回の内視鏡的胆汁ドレナージ術は偶発症を起こさないように、合併症の予防と同時に合併症に備えて器具の操作を慎重かつ熟練しておくことが大切である⁸⁾。

85歳以上の高齢者の悪性胆管狭窄例では、初回はチューブステントを選択して、胆汁ドレナージを行い、ステントの閉塞や有効な減黄ができない場合にEMSの留置を選択する方針とした。また、胆汁ドレナージの施行時期では、黄疸を認めてから胆汁ドレナージ術を施行した。合併症の多い高齢者では、胆汁ドレナージ術の偶発症のリスクと胆汁ドレナージ術の治療効果を検討して、個々の症例ごとの対応が肝要である。

6. 結論

85歳以上の合併症の多い高齢者悪性胆管狭窄症例では、いかに偶発症を少なくし、初回はチューブステントで対応してから、EMSでも問題はなく、在宅早期在宅を目指すことが肝要であり、内視鏡的胆汁ドレナージ術は18例すべてで初回はチューブステントで施行した。重篤な偶発症はなく、減黄効果も17例(95%)に認め、退院可能例も16例(88%)に認めた。

85歳以上の高齢者悪性胆管狭窄症例ではハイリスク

患者であり、いかに偶発症を少なくし、さらに初回の内視鏡的胆汁ドレナージ術は、偶発症を起こさないように、合併症の予防と同時に合併症に備えて器具の操作を慎重かつ熟練しておくことが大切である。

●文 献

- 1) 考藤達也, 柄津浩一, 安保博文: 高齢者急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)の臨床的検討. 日消病会誌 89: 627-632, 1992
- 2) 村上晶彦: 急性胆道炎に対するドレナージ. 外科治療 93: 664-677, 2005
- 3) Stuck AE, Beck JC, Egger M: Preventing disability in elderly people. Lancet 364: 1641-1642, 2004
- 4) 西永正典: 総合機能評価(CGA)の臨床応用とその意義. 日老医誌 37: 859-865, 2000
- 5) 清水哲郎: 終末期医療としての高齢者医療—患者, 家族, 医療者間の倫理をめぐって—. Geriar Med 44: 51-56, 2006
- 6) 村上晶彦, 鈴木一幸: 高齢者の総胆管結石による急性閉塞性胆管炎に対する内視鏡治療. 消化器内視鏡 new procedure 2000. 肝胆膵(増刊号): 70-74, 2001
- 7) 眞栄城兼清, 笠普一郎, 濱田義浩ほか: 急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)の治療戦略. 消化器画像 4: 563-568, 2002
- 8) 村上晶彦: 急性胆道炎に対する経乳頭的ドレナージ. 胆道・膵疾患のインターベンション治療. 藤田直孝編, メディカルビュー社, 東京, 2004, p196-199

Long-term outcomes of patients with metastatic gastric cancer after initial S-1 monotherapy

AYUMU HOSOKAWA^{1,2}, TOSHIRO SUGIYAMA¹, ATSUSHI OHTSU², TOSHIHIKO DOI², SANTA HATTORI², TAKASHI KOJIMA², TOMONORI YANO², KEIKO MINASHI², MANABU MUTO², and SHIGEAKI YOSHIDA²

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

²Division of Gastrointestinal Oncology and Digestive Endoscopy, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

Background. S-1, an oral fluoropyrimidine, has been shown to have excellent activity against gastric cancer in two phase II studies and is widely used in Japan. However, the long-term outcomes of patients after S-1 monotherapy for metastatic gastric cancer are unclear. The aim of this study was to investigate the long-term outcomes in metastatic gastric cancer patients who had initially received S-1 monotherapy. **Methods.** Ninety-two previously untreated patients with advanced gastric cancer received S-1 monotherapy as first-line chemotherapy at the National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan, and then the long-term outcomes and characteristics of long-term survivors were analyzed retrospectively. Multivariate analysis of prognostic factors was performed by the Cox proportional hazard method. **Results.** With a median follow-up of 3.1 years, the median progression-free survival time was 4.6 months. The median survival time was 11.9 months, with 1-, 2- and 3-year survival rates of 49.1%, 22.8%, and 9.8%, respectively. Multivariate analysis showed that good performance status ($P = 0.0004$) and only one metastatic site ($P = 0.0048$) were significant independent prognostic factors. Among 48 patients with a single metastatic site, 22 with peritoneal metastasis had longer survival times (median survival, 24 months) than patients with metastasis at other sites. Among the nine 3-year survivors, six had peritoneal metastases alone. **Conclusions.** The survival outcomes after S-1 monotherapy are promising, especially in patients with good performance status and a single metastatic site. Our findings suggest that, among patients with a single metastatic site, those with peritoneal metastases alone have a chance for long-term survival.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, S-1, clinical practice

Introduction

Randomized trials have demonstrated a marginal survival benefit of systemic chemotherapy for advanced gastric cancer compared with best supportive care.¹⁻³ Many combination regimens such as 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin (CF) or epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) have been investigated in order to improve antitumor efficacy.⁴⁻⁶ However, median survival times achieved with these combination regimens have been consistently below 10 months, and randomized controlled trials have shown that the CF regimen confers no survival advantage in comparison with 5-FU alone.^{6,7} Recent final results of a randomized phase III trial of docetaxel, cisplatin, and 5-FU (TCF) have shown that median survival is significantly superior to that obtained with CF (9.2 months vs. 8.6 months, respectively). However, TCF produced severe hematological toxicity, including grade 3/4 neutropenia in 82.3% of patients.⁸ Therefore, new regimens providing longer survival with lower toxicity are needed.

S-1, an oral fluoropyrimidine available commercially in Japan, has demonstrated excellent activity against gastric cancer with a response rate of 45% (45/101), and a mild toxicity profile with a less than 10% incidence of grade 3 or 4 toxicity in two late-phase II studies.^{9,10} A Japanese nationwide postmarketing survey of S-1 for safety monitoring including more than 3000 evaluable patients confirmed that the safety profile was similar to that demonstrated in the prior two phase II trials.¹¹ In addition, it has been reported that S-1 may be effective for prolonging the survival of gastric cancer patients with peritoneal dissemination.¹²⁻¹⁴ However, such patients with no target lesions were not included as can-

didates for those phase II trials. Moreover, the long-term outcomes of patients after S-1 monotherapy for metastatic gastric cancer are unclear. The aim of this retrospective study was to investigate, using multivariate analysis, the outcomes and characteristics of long-term survivors of metastatic gastric cancer who had initially received S-1 monotherapy.

Patients and methods

A total of 92 patients with advanced gastric cancer who had received S-1 as first-line chemotherapy between April 1999 and March 2001 at the National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan, were analyzed retrospectively. S-1 was administered orally at 80 mg/m² per day for 4 weeks, followed by a 2-week rest, and then repeated every 6 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or patient refusal. We clinically diagnosed peritoneal dissemination by imaging techniques such as computed tomography (CT) or barium enema. If an abdominal CT scan showed massive ascites or barium enema revealed multiple areas of tethered fold-type stenoses, with normal segments, and frequent localization in the transverse colon,¹² we recognized peritoneal dissemination. In addition, we diagnosed peritoneal metastases if a laparotomy or laparoscopy was performed and peritoneal dissemination was identified histologically. The responses of metastatic lesions were assessed according to the World Health Organization criteria. Toxicity was graded according to the National Cancer Institute Common Criteria during all of the treatment courses.

Statistical analysis

Overall survival was defined as the period from the date of the first course of chemotherapy to the date of death from any cause. Progression-free survival was defined as the period from the date of the first course of chemotherapy to the date of disease progression or death, whichever occurred first. If neither event had occurred at the time of the last record, the patient was censored at that time. Survival and progression-free survival were calculated by the Kaplan-Meier method, and the significance of differences between survival curves was determined by the log rank test. Multivariate analysis of prognostic factors was performed by the Cox proportional hazard method, using as variables sex (male, female), age (<60 or ≥60 years), performance status (PS) (0, 1, or 2–3), history of gastrectomy (+, –), macroscopic type (scirrhous, nonscirrhous), histological type (intestinal, diffuse), number of metastatic sites (1, ≥2), and second-line chemotherapy (+, –).

Results

Patient characteristics

The baseline characteristics of the 92 patients are listed in Table 1. Eighty-six patients (93%) had a good performance status of 0 to 1, and 70 (76%) had measurable metastatic lesions. Thirty-seven patients (40%) had undergone gastrectomy before first-line chemotherapy. Major sites of metastases were lymph nodes in 55 patients (60%), peritoneum in 48 (52%), and liver in 27 (29%). All of the patients were treated on an outpatient basis during most of the treatment period. Among the 89 patients who became refractory to S-1 treatment alone, 57 (64%) received second-line chemotherapy regimens. The most frequently used second-line treatment regimens were cisplatin plus irinotecan (17/57), methotrexate plus 5-FU (14/57), irinotecan plus mitomycin C (11/57), and docetaxel monotherapy (10/57).

Toxicity

All of the treated patients were assessed for toxicity. A total of 433 cycles were administered, with a median of 3.5 cycles per patient (range, 1–19). The maximum toxicity grades observed for each patient are listed in

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	No. of patients (n = 92)
Sex	
Male	56
Female	36
Age (years)	
Median (range)	59 (28–78)
ECOG performance status	
0	62
1	24
2	5
3	1
Macroscopic type of primary tumor	
Scirrhous type	27
Nonscirrhous type	65
Histological type	
Intestinal type	34
Diffuse type	58
History of gastrectomy	
+	37
–	55
Metastatic sites	
Lymph node	55
Peritoneum	48
Liver	27
Others	10
Number of metastatic sites	
1	48
≥2	44

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Table 2. The incidence rate of grade 3 or 4 toxicity was less than 10%, except for grade 3 or 4 anemia in 11 patients (12%). Eight (9%) patients died within 30 days of the last administration. However, these patients died of tumor progression, and no treatment-related deaths were observed.

Response and survival

The overall response rates are listed in Table 3. Of the 70 patients assessable for tumor response, we observed two (2.9%) complete responses and 23 (32.9%) partial responses, giving a response rate of 35.7% [95% confidence interval (CI), 24.5%–46.9%]. As to efficacy by site, the response rate was 26% (7/27) for liver metastases and 38% (21/55) for lymph node metastases. With a median follow-up of 3.1 years, the median progression-free survival time was 4.6 months. The

Table 2. Toxicity profiles

Toxicity	Grade (NCI-CTC)				Grade 3/4 (%)
	1	2	3	4	
Hematological toxicity					
Leukopenia	28	17	2	1	3
Neutropenia	28	7	3	1	4
Anemia	30	37	5	6	12
Thrombocytopenia	12	3	3	0	3
Nonhematological toxicity					
Nausea	19	8	0	0	0
Diarrhea	16	9	2	0	2
Anorexia	31	11	1	0	1
Stomatitis	13	2	0	0	0
Skin rash	14	3	0	0	0
AST	37	3	2	0	2
ALT	23	5	1	0	1
Bilirubin	20	20	2	0	2
Creatinine	4	1	1	0	1

NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 4. Characteristics of 3-year survivors

Age (years)	Sex	PS	Macroscopic type	H	MS	Surgical resection	Response	Treatment cycle	Survival (months)	Present status
63	M	1	N	D	A-LN	+	PR	12	37	A
65	M	0	N	I	P	+	NE	6	40	D
61	M	1	N	D	P/A-LN	-	PR	12	43	A
44	F	0	S	D	P	+	NE	6	43	D
33	M	0	N	D	P	+	NE	15	44	A
28	F	0	S	D	P	-	NE	7	45	D
70	M	0	N	I	P	+	NE	13	49	A
78	M	0	N	I	A-LN	-	CR	12	62	A
56	F	0	S	D	P	+	NE	6	62	A

M, male; F, female; PS, performance status; N, nonscirrhous; H, histology; I, intestinal; D, diffuse; MS, metastatic site; A-LN, abdominal lymph node; P, peritoneum; CR, complete response; PR, partial response; NE, not evaluable; A, alive; D, dead

median survival time was 11.9 months with 1-, 2-, and 3-year survival rates of 49.1%, 22.8%, and 9.8%, respectively (Fig. 1).

Of particular note was that among 48 patients with a single metastatic site, 22 in whom the metastasis was limited to the peritoneum alone had longer survival times (median survival, 24 months) than patients with single metastases at other sites (median survival, 12.6 months) ($P = 0.062$; Fig. 2). On the other hand, median survival of 15 patients with lymph node metastasis alone was 12 months, which is not long compared with the survival of patients with peritoneal dissemination alone. Only six patients had liver metastasis alone.

Table 3. Tumor response ($n = 70$)

Response	No. of Patients	%
Complete response	2	3
Partial response	23	33
Stable disease	27	38
Progressive disease	18	26

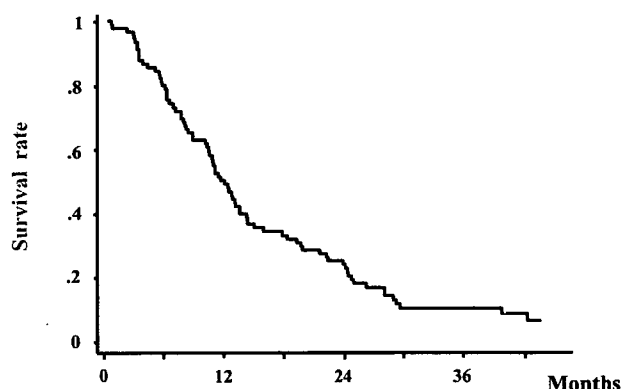


Fig. 1. Overall survival curve for all patients. The median survival time was 11.9 months with 1-, 2-, and 3-year survival rates of 49.1%, 22.8%, and 9.8%, respectively

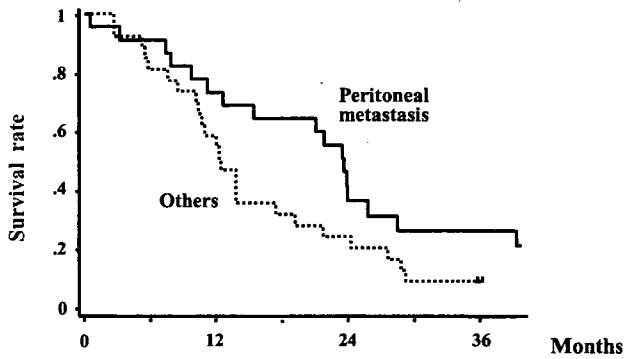


Fig. 2. Survival curves for 22 patients with peritoneal metastasis (solid line, median survival, 24 months) and 26 patients with metastases at other single sites (dotted line, median survival, 12.6 months)

Characteristics of the nine 3-year survivors are summarized in Table 4. All of these nine patients had good PS grades of 0 or 1. The metastatic sites in these patients included the peritoneum alone in six, abdominal lymph nodes alone in two, and peritoneum and abdominal lymph nodes in one. These patients received a median of 12 treatment cycles (range, 6–15). Three patients were alive with no apparent tumor progression at 3 years after S-1 monotherapy; one of them originally had abdominal lymph node metastases alone, and the others had peritoneal metastases alone. The other six patients received second-line treatment such as methotrexate plus 5-FU or docetaxel monotherapy. Six patients had undergone surgical resection before the start of S-1 monotherapy, and the remaining three did not undergo surgical resection during the follow-up period.

Multivariate analysis

Multivariate analysis of baseline characteristics was conducted to investigate their utility for predicting survival. Good PS and only one metastatic site were found to be significant independent prognostic factors (Table 5).

Discussion

In a previous Japanese phase III study, 5-FU alone was shown to provide a survival benefit almost equivalent to that of 5-FU plus cisplatin (CF) with less toxicity and an apparently better quality of life.⁶ In the next Japanese study, 5-FU alone was considered as the reference arm because the primary end point of that study was overall survival. The progression-free survival and median survival times obtained with 5-FU alone were 1.9 and 7.1 months, respectively.⁶ In our present study, the

Table 5. Prognostic factors in the multivariate analysis

Variables	HR	95% CI	P value
Sex			
Male	1		
Female	1.37	0.77–2.43	0.28
Age (years)			
<60	1		
≥60	1.16	0.71–1.91	0.56
ECOG PS			
0–1	1		
2–3	8.33	2.62–26.5	0.0003
Macroscopic type			
Scirrhus type	1		
Nonscirrhous type	1.18	0.66–2.11	0.57
Histological type			
Diffuse type	1		
Intestinal type	1.39	0.80–2.39	0.24
History of gastrectomy			
+	1		
–	1.19	0.74–1.93	0.5
Number of metastatic sites			
1	1		
≥2	2.12	1.26–3.57	0.0048
Second-line chemotherapy			
+	1		
–	1.28	0.77–2.13	0.35

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval

progression-free survival and median survival times of patients receiving S-1 monotherapy were 4.6 and 11.9 months, respectively, which were better than those obtained with 5-FU alone in the Japanese phase III trial. Among the patients we studied, 64% received second-line chemotherapy regimens after failure of S-1 treatment, which is comparable to the figure of 57% for 5-FU alone in the phase III trial.⁶ However, during the previous Japanese randomized trial, new cytotoxic agents such as irinotecan and taxanes (paclitaxel and docetaxel) were not available, and these might have prolonged the overall survival of the present population who initially received S-1 monotherapy.

Although the CF regimen has demonstrated no survival advantage over 5-FU alone in some randomized trials,^{6,7} this combination regimen is the one most widely used worldwide because of its high response rate and long progression-free survival. The median progression-free survival achieved with the CF regimen was 3.9 months in the Japanese trial⁶ and 4.1 months in a randomized study conducted by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).⁵ Recently, a randomized phase III trial comparing TCF with CF has been reported. At the final analysis, TCF was shown to have a survival benefit significantly superior to that of CF (9.2 months vs. 8.6 months, respectively), and also a longer time to disease progression (5.6 months vs. 3.7 months).⁸ In terms of progression-free survival, S-1 monotherapy in the present study was

slightly superior to the CF regimen in those three randomized trials. Although progression-free survival after S-1 monotherapy was slightly shorter than that after TCF, S-1 monotherapy was superior to TCF in terms of median survival. Although some selection biases in the present study might have been responsible for the apparently favorable survival data, S-1 monotherapy as a first-line treatment may have a survival advantage comparable with combination regimens such as CF and TCF, but with less toxicity.

It was noteworthy that 22 patients with metastatic sites limited to the peritoneum had favorable survival with a median survival 24 months, though the number of such patients was small. The median progression-free survival of these patients after S-1 monotherapy was 9.4 months, which was almost twice as long as that for the patients as a whole. Therefore, this result might have contributed to the long median survival. In addition, 16 of these patients with only peritoneal metastasis were diagnosed at laparotomy or by laparoscopy, whereas the remaining six were diagnosed by clinical imaging techniques such as CT or barium enema before treatment. Thus, a possible alternative explanation for these good survival results was better patient selection and earlier detection of peritoneal dissemination. Recently, S-1 has been reported to have the potential to prolong the survival of patients with peritoneal dissemination.¹²⁻¹⁴ An experimental study to assess the effect of S-1 on peritoneal dissemination of gastric cancer has confirmed that a high concentration of 5-FU is maintained in the intraperitoneal tumors after S-1 administration, and that survival time is prolonged without any decrease of oral food intake or body weight.¹⁵ Clinically, Osugi et al.¹⁴ has reported that an S-1-treated group showed longer survival than a control group treated mostly with oral fluoropyrimidines or intravenous FP, with a median survival of 257 versus 118 days, although this study was not a randomized one.

In the present study, nine patients survived for 3 years. All of them had good PS and eight had only one site of metastasis, either the abdominal lymph nodes alone or the peritoneum alone. They received a median of 12 cycles of S-1 treatment, and six of the patients received second-line chemotherapy after S-1 monotherapy failed. Therefore, long-term treatment with S-1 and the second-line treatment may have prolonged their survival. On the other hand, among the other three patients without apparent tumor progression at 3 years, two had peritoneal metastasis alone, which was not detected by clinical imaging before S-1 monotherapy, and one had abdominal lymph node metastasis alone. A previous study demonstrated that ten of eleven 5-year survivors had only one metastatic site, and eight of them had abdominal lymph node metastasis alone.¹⁶ Our present findings suggest that patients with peritoneal

metastases alone have as good a chance of long-term survival as patients with abdominal lymph node metastases alone when S-1 monotherapy is used as first-line chemotherapy.

Several studies have investigated prognostic factors in patients with advanced gastric cancer.¹⁶⁻¹⁹ Poor PS,^{16,17,19} liver metastases,^{18,19} peritoneal metastases,¹⁹ an elevated alkaline phosphatase level,¹⁹ multiple metastatic sites,¹⁶ and a scirrhous-type tumor^{16,17} were shown to be associated with poor survival. In our study, patients with good PS and only one site of metastasis showed better survival than the others, similar to the data reported previously by Yoshida.¹⁶

In conclusion, S-1 is a highly active regimen that is generally well tolerated in patients with metastatic gastric cancer. The survival outcomes are promising, particularly in patients with only peritoneal metastasis. Of course, this analysis was retrospective, and the favorable results obtained with this agent will need to be confirmed by an on-going randomized trial being conducted by the Japan Clinical Oncology Group comparing 5-FU alone with CPT-11 plus cisplatin and with S-1 alone.

References

1. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72:37-41.
2. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, Nyren O, Sjoden PO. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994;5:189-90.
3. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized comparison of fluorouracil epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71: 587-91.
4. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer. Results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-72.
5. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.
6. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9205). *J Clin Oncol* 2003; 21:54-9.
7. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71:3813-8.

8. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
9. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1M tegafur-0.4M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715-20.
10. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000;58:191-7.
11. Nagashima F, Ohtsu A, Yoshida S, Ito k. Japanese nationwide post-marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8:6-11.
12. Kobayashi O, Konishi K, Kanari M, Cho H, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Unusual survival for more than 2 years with peritoneal metastases of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002;5:47-50.
13. Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M. Feasibility study of S-1 for resectable gastric cancer with peritoneal seeding. *Hepatogastroenterology* 2003;50:889-92.
14. Osugi H, Takada N, Takemura M, Kaseno S, Lee S, Ueno M, et al. Oral fluoropyrimidine anticancer drug TS-1 for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Oncol Rep* 2002;9:811-5.
15. Mori T, Fujiwara Y, Yano M, Tamura S, Yasuda T, Takiguchi S, et al. Experimental study to evaluate the usefulness of S-1 in a model of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003;6:13-8.
16. Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Shimada Y, et al. Long-term survival and prognostic factors with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:654-9.
17. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J, et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A:1263-9.
18. Louvet C, Carrat F, Mal F, Mabro M, Beerblock K, Vaillant JC, et al. Prognostic factor analysis in advanced gastric cancer patients treated with hydroxyurea, leucovorin, 5-fluorouracil, and cisplatin (HLFP regimen). *Cancer Invest* 2003;21:14-20.
19. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer—pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22:2395-403.

内視鏡手技における私の工夫(大腸)

熊谷一秀¹⁾, 小林清典²⁾

大腸内視鏡検査は、内視鏡医のたゆまない努力と産学協同での新しい内視鏡および関連機器の開発により飛躍的な進歩をとげた。とくに診断面では、経口腸管洗浄液による腸管前処置法の確立や無透視一人法による大腸内視鏡挿入法の普及、さらに拡大内視鏡などの精密診断法が果たした役割が大きい。治療面では、内視鏡的粘膜切除術により表面型腫瘍の内視鏡治療が容易となり、さらに大型の腫瘍に対しては内視鏡的粘膜下層剝離術(ESD)も試みられている。また内視鏡治療に用いる各種処置具の開発も進み、確実かつ安全に内視鏡治療が行なえる環境が整備されてきている。しかし現在の状況が到達点ではなく、大腸領域に限らず内視鏡医は常に診断および治療を確実かつ安全に行うことができ、被検者への侵襲も少ない内視鏡手技を考案し実用化する責務がある。そうした意図から本ワークショップが企画されたものとする。9題の発表があったが、前半の4題は大腸内視鏡検査法、後半の5題は大腸腫瘍に内視鏡的摘除を行なう際の手技の工夫についてであった。

大島ら(東京医大)と鶴川ら(鶴川医院)は、大腸内視鏡検査における炭酸ガス送気の有用性について報告した。大島らは大腸内視鏡検査例を炭酸ガス送気群と従来群にわけて検討し、炭酸ガス送気は安全で検査後の腹部膨満感の軽減に有効であることを示した。鶴川らは炭酸ガス送気を行う際に必要となる機器を具体的に示し参考になった。

手塚ら(帝京大)は大腸癌イレウスへの経肛門的イレウス管挿入例に対して炭酸ガスを併用したvirtual colonoscopyを行い、閉塞部より口側腸管の術前スクリーニングに有用であることを示した。侵襲が少ない検査法で注目された。

尾高ら(おゆみのクリニック)は大腸内視鏡検査

における芍薬甘草湯注入法の有用性について報告した。本薬剤は平滑筋の鎮静・鎮痙作用を有し、生理食塩水を対照群とした比較試験で、腸管蠕動抑制による検査時間の短縮や被検者の苦痛軽減が得られることを示した。

水上ら(久里浜アルコール症センター)は有茎性ポリープの内視鏡摘除前に茎部にアンカークリップをかけておくと、摘除後の創部の結紮や縫合が容易になることを報告した。

小野寺ら(大宮医師会市民病院)は有茎性ポリープの内視鏡的摘除時に、やわらかい留置スネアで意図した部位を確実に絞扼するための手技の工夫について述べた。

吉田ら(九段坂病院)はESDを行う際の工夫として、右側結腸の処置困難例や反転観察例では、透視の併用が有効であることを示した。

玉井ら(慈恵医大)は大腸腫瘍の内視鏡的摘除後の潰瘍部を赤外線観察すると、露出血管の同定とともに的確なクリッピングが容易になることを示した。さらに赤外線観察非使用群より後出血率が低く、不要なクリッピングの防止にも有効であることを報告した。

岸原ら(癌研有明病院)は大腸内視鏡治療後の偶発症としてtransmural burn(TMB)に着目し、その発生頻度(0.03%)を示すとともに、病変の大きさや肉眼形態、摘除手技で発生頻度に差がないことを示した。さらにTMBの診断には炎症反応やCT所見に着目し、治療は腸管安静と抗生物質が有効であることを報告した。

いずれの発表も大腸内視鏡検査法や大腸腫瘍の内視鏡的摘除法の工夫として興味深いものばかりで、とくに炭酸ガス送気や芍薬甘草湯の注入法は被検者の苦痛軽減にも有効で注目された。実地臨床にすぐに活用できる発表が多く、会場の聴衆にとっても有意義なワークショップであったと考える。

¹⁾昭和大学付属豊洲病院/外科, ²⁾北里大学東病院/消化器内科

内視鏡手技における私の工夫(粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを用いるESD)

本橋 修¹⁾ 西村 賢 中山昇典 高木誠一
吉井貴子 柳田直毅²⁾ 亀田陽一

要旨：粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを使用した新たなESD手技に対して院内倫理委員会で承認を得、臨床使用して安全性と有用性を認めたため、本ESD補助具の使用(装着方、粘膜把持、カウンタートラクションのかけ方、二点固定)と直視下に血管および剥離部を捉えてのESD手技を提示することとした。把持した剥離粘膜口側を挙上・後方に押しつけて剥離粘膜下組織に常時カウンタートラクションをかけながら、フックナイフの背側を剥離する粘膜下層に当てて通電するかアーム部を使用して連続剥離した。粘膜把持チャンネル付き透明フードの利点は、剥離操作において6時方向を透明フードで押さえ、11時方向から出る鉗子チャンネルより出した把持鉗子で切開した粘膜を把持して挙上・反転することにより、この二点で固定した剥離する粘膜下層にカウンタートラクションをかけることができ、同部位を8時方向のスコープ鉗子チャンネルから出したフックナイフで容易に剥離することができることである。

〔Key Words〕 粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フード, ESD, 早期胃癌

目的

我々は内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の安全・確実性と施行時間短縮を追及し、粘膜把持チャンネル付き透明フードを試作して動物実験を重ね安全性を確認した。このESD補助具を使用した新たなESD手技に対して院内倫理委員会で承認を得、臨床使用して安全性と有用性を認めたため、本ESD補助具の使用(装着方、粘膜把持、カウンタートラクションのかけ方、二点固定)と直視下に血管および剥離部を捉えてのESD手技を提示することとした。

方法

症例は、胃体下部小彎後壁寄りの0-II a病変(A-V malformationの上に発育)と、胃前庭前部前壁の0-II c病変である。使用したスコープはウォータージェット機能を有するQ260J(OLYMPUS)、切開・剥離にはICC350(ERBE)を用いた。病変周囲に針状メスを使用してマーキングした。局注液はスベニール8倍希釈液(ボスミ

ンとインジゴカルミン加)を用いた。病変周囲切開はスコープにショートタイプ透明キャップ(TOP)を装着して針状メスで行い、設定はオートカット80w, effect3とした。剥離には、現在は粘膜把持チャンネル付き透明フードとして市販されるようになったインパクトシューター(TOP)を用い(Fig. 1)、鉗子が出る位置をスコープの10時~11時に固定して、剥離粘膜把持には回転機能を有するホットクローを使用(Fig. 2)した。処置は、フックナイフを使用し、設定はforced40wとした。把持した剥離粘膜口側を挙上・後方に押しつけて剥離粘膜下組織に常時カウンタートラクションをかけながら、フックナイフの背側を剥離する粘膜下層に当てて通電するかアーム部を使用して連続剥離した。細い血管の止血やプレ凝固にはフックナイフ(forced40w)、太い血管の止血やプレ凝固に対しては止血鉗子(ソフト凝固80w)を用いた。

成績

症例1として提示したものは、胃体下部小彎後壁寄りの0-II a病変(Color 1-a)であり、A-

¹⁾神奈川県立がんセンター/消化器内科, ²⁾同/病理診断科

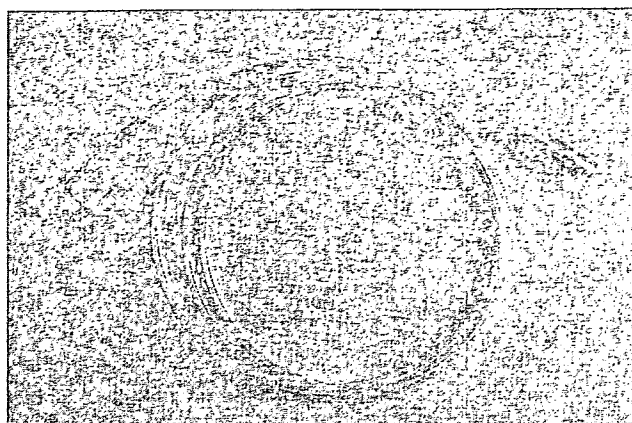


Fig. 1 Transparent hood with mucosa gripping channel attached.

Vmalformationと思われる動脈(穿通枝)の周囲を嚢状に拡張した静脈が絡みつくように発達していたが、粘膜を把持・挙上して剝離部を直視下に捉え、有効なカウンタートラクションがかけられたため(Color 1-b)、把持粘膜と異常血管の間の僅かな粘膜下組織にフックナイフの背側を当てて剝離を進めながら、止血鉗子で拡張した静脈の処理を行った。剝離後に拍動する動脈にクリッピングを施行した(Color 1-c)。

症例2として提示したのは、胃前庭前部前壁の0-II c病変(Color 2-a)であり、病変周囲切開後に粘膜口側を把持・挙上して剝離部を直視下に捉え、粘膜把持する位置を変えたり把持鉗子を出したりすることでカウンタートラクションをかけ続けて剝離を進めた(Color 2-b)。

我々の考案したデバイスを試用したESD手技は、粘膜剝離面を直視下に捉えられ、十分なカウンタートラクションをかけた状態で鉗子とフードの二点を使って剝離部を固定でき、止血や血管処理は容易、穿孔もなく剝離を安全かつ容易に施行することができた。

考 察

我々は動物実験を通して粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを開発し、これを臨床使用してその有用性を報告^{1,2)}して来た。ESDは画期的な内視鏡治療手技であるが、粘膜切除(EMR)と比べて一括切除率は格段に勝っているものの、手技に伴う出血や穿孔が多く切除時間も長い上に手技習得にも時間がかかるという問題³⁻⁵⁾がある。我々が

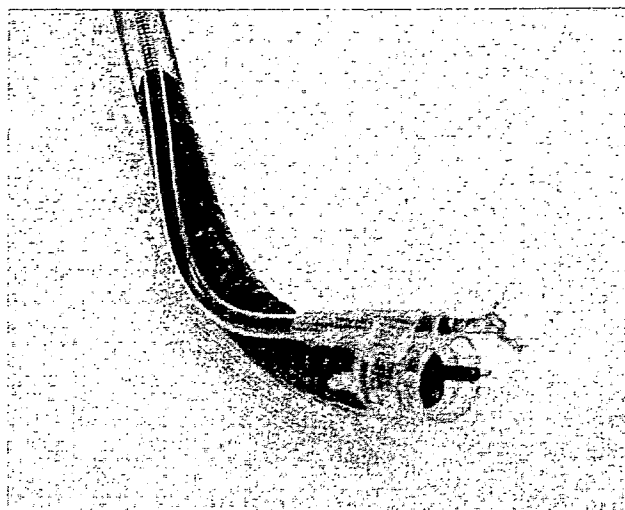


Fig. 2 New ESD assistive device, hot crow and hook knife were installed in endoscope.

この補助具を用いたESD手技を考案した理由は、このESDに伴うデメリットを改善するためには常時粘膜下層の剝離部を直視下に捉え、かつ有効なカウンタートラクションをかける必要があるからであった。

粘膜把持チャンネル付き透明フードの利点は、剝離操作において6時方向を透明フードで押さえ、11時方向から出る鉗子チャンネルより出した把持鉗子で切開した粘膜を把持して挙上・反転することにより、この二点で固定した剝離する粘膜下層にカウンタートラクションをかけることができ、同部位を8時方向のスコープ鉗子チャンネルから出したフックナイフで容易に剝離することができることである。この手技によって、①十分な視野を確保でき、②処置具と剝離部の距離を一定に固定可能となり、③血管処理や止血操作を容易に行なえ、④最後の粘膜剝離まで容易に同じ操作を持続することが可能になった。

結 論

粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを用いるESD手技は、非常に有用性が高いだけでなく安全かつ簡便であり、ESDの新たな手法の一つとなり得るものと思われる。

文 献

- 1) 本橋 修, 高木精一, 米満恭子, 他: ESD補助器具(粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フード)の試作とその有用性

- (動物実験および臨床使用). Gastroenterol Endosc, 48 : 2518—2525, 2006.
- 2) 本橋 修, 高木精一, 中山昇典, 他: 粘膜把持鉗子用チェーン付き透明フードを用いる新たなESD手技の安全性と有用性. Prog of Dig Endosco. 68 : 24—26, 2006.
- 3) 矢作直久, 藤城光弘, 角嶋直美, 他: 早期胃癌に対する切開・剥離法の治療成績と問題点 細径スネア・フレックス ナイフ. 胃と腸, 39 : 39-43, 2004.
- 4) 竹下公矢: ESDの目的とその必要条件. 消化器内視鏡, 17 : 555—560, 2005.
- 5) 消化管内視鏡治療研究会: 消化管内視鏡的粘膜切除術 切開・剥離法導入マニュアル. p86—89. 日本メディカルセンター, 2003.

〈カラーは1頁に掲載〉

An ESD procedure using transparent hood with muscosa gripping channel attached

Osamu Motohashi¹⁾ Ken Nishimura Norisuke Nakayama Seiichi Takagi
Takako Yoshii Naoki Yamagida²⁾ Youichi Kameda

¹⁾Department of Gastroenterology, ²⁾Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center Hospital.

食道 ESD 手技における粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードの有用性—実験的検討—

本橋 修, 高木精一, 中山昇典, 西村 賢,
柳田直毅, 吉井貴子*, 亀田陽一**

要旨: 内視鏡的食道粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) に求められる安全性・確実性・簡便性の向上と施行時間短縮を追及し, 粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを試作した. 雑犬を使用した動物実験で, このデバイスを使用した ESD を施行する群と透明フードのみを使用した従来の ESD を施行する群を比較検討した.

結果として, この補助器具使用による利点は, ①剥離粘膜を把持し挙上させ, さらに反転させて後方に押すことで, 粘膜剥離面を直視下に観察することがより容易となり, 止血および血管処理が容易となっただけでなく穿孔の危険性もなくなった. ②剥離面の粘膜下組織に確実なカウンタートラクションをかけることができ, 剥離時間を短縮した. 特に, ③この切開粘膜把持と切開粘膜口側にフードを接着させる操作は, 呼吸や拍動の影響を減じ, 剥離部と処置具の距離を一定とし, 安全な食道粘膜剥離操作を可能にした.

動物実験から粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードは食道の ESD に有用な補助具であり, 臨床使用においても同様の有用性が期待される.

Key words 食道 ESD (内視鏡的粘膜下層剥離術) / 粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フード / カウンタートラクション

I 目 的

われわれは, 2003 年より ESD を動物実験で施行し始め, 2004 年より臨床に取り入れ始めてはいるものの, 出血等の偶発症が多く, EMR 法と比較して切除時間が長いなど ESD の問題点^{1),2)}を痛感してきた. ESD の普及を躊躇させるこれらの問題点を解決するだけでなく, 様々な利点を有する

ESD 補助器具としての粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードを試作し, 動物実験からその使用法を考案して有用性を確認, 早期胃癌症例に臨床応用してその有用性を確認したため報告^{3),4)}してきた.

今回は, 食道早期癌に対する ESD として本法を施行するにあたり, 動物実験を施行して安全性および有用性を確認したため報告する.

II 方 法

動物実験: 体重 8 ~ 15 kg, 雑種成犬 6 匹を使用した. 実験 24 時間前より絶食を行い, 水は自由に与えた. 本実験は北里大学実験動物指針に基づいて行った. チオペンタール・ナトリウム 25 mg/kg を静注して麻酔導入を行った. 気管内挿管し, 酸素と笑気 1 : 1 の混合気を使用, ハーバードレスピレーションポンプによって呼吸管理 (20 回/分) を行い, 麻酔維持はフローセン 1.5% を用いた. 使用した内視鏡機器はオリンパス社製 Q20 で,

Gastroenterol Endosc 2007; 49: 2819-24.

Osamu MOTOHASHI

Utility of an ESD Procedure of Esophagus using Assistive Device (Transparent Hood with Mucosa Gripping Channel Attached) (An Examination of Animal Studies).

*神奈川県立がんセンター 消化器内科,

**同 病理診断科

別刷請求先: 〒241-0815 神奈川県横浜市旭区中尾 1-1-2

神奈川県立がんセンター 消化器内科

本橋 修

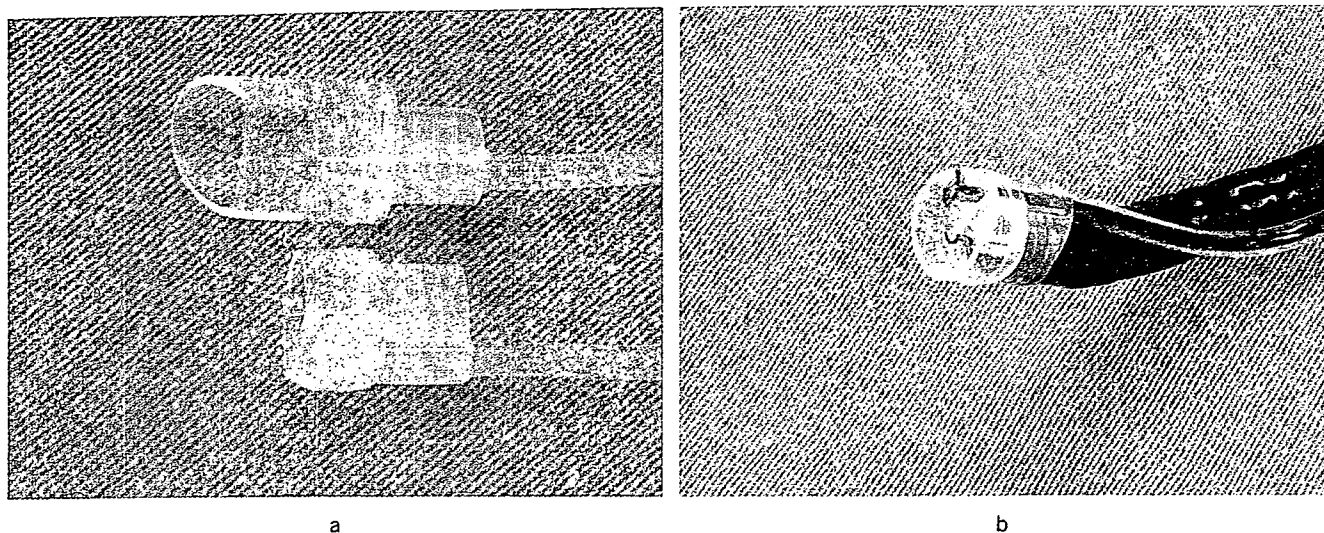


Figure 1 斜型アスピレーションコゼクター（クリエートメディック）を使用した粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フード。
 a：アスピレーションコゼクターと平坦にカットしたデバイス。
 b：粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードに把持鉗子とフックナイフを装着。

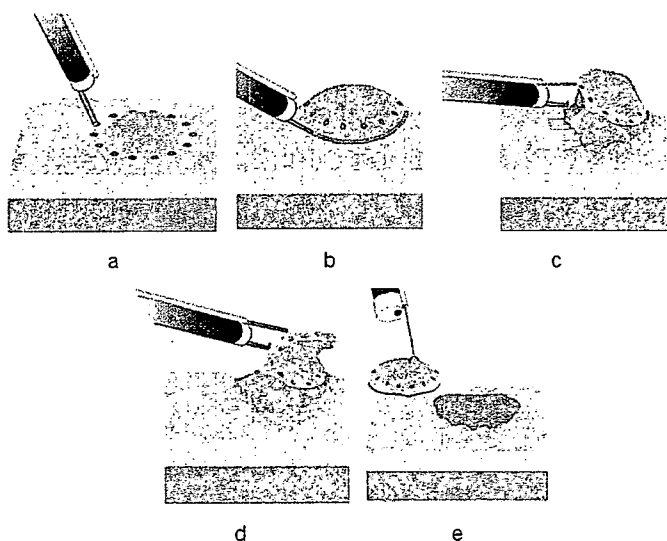


Figure 2
 a：針状メスで病変周囲マーキング。
 b：スベニール希釈液粘膜下局注後，病変周囲切開。
 c：把持鉗子で粘膜把持・挙上，フードで口側固定しカウンタートラクションをかけ，フックナイフで粘膜下層剥離。
 d：剥離が進むにつれ把持した粘膜口側を挙上させ後方に押し、剥離してゆく粘膜下組織にカウンタートラクションをかけ剥離を続ける。
 e：粘膜剥離終了，粘膜把持したまま回収。

CCD カメラ (OLYMPUS) を装着した。高周波発生装置は ERBE ICC200 (ERBE) を用いた。(切開は Auto cut 80w, effect3, 剥離には Forced 40w, 止血操作は Forced 40w か止血鉗子の使用時にはソフト凝固 60w を使用した。) 雑種成犬 6 匹, 各 3 部位 (下部食道・中部食道・上部食道) の計 18 部位: A 群. ショートタイプ透明円筒型フード (OLYMPUS) を使用した通常の ESD を 6 部位

に, B 群. Figure 1 に示すようにシリコン性の斜型アスピレーションコゼクター (クリエートメディック) の先端部を切ったものを粘膜把持鉗子用チャンネル付き透明フードとして使用した ESD を 12 部位に施行して比較検討した. 内視鏡への本フードの装着は, 内視鏡の鉗子口 8 時に対して鉗子用チャンネルが 10-11 時になるようにし, フードとチューブの部分はテープで内視鏡に固定した. 把持鉗子として, 把持部分の短さと粘膜を上下で確実に把持するために回転機能を有するホットクロー (OLYMPUS) を用いた.

A 群 B 群とも, 針状メスで切除予定粘膜に直径 25 mm のマーキングを行い, 大きさに関して偏りが無いようにした. 粘膜下の局注にはグリセオール (インジゴカルミン 0.04 mg/ml 加) を使用した. ESD の周囲切開は針状メス (Auto cut 80w・effect3) で施行, 粘膜下層剥離にはフックナイフ (Forced 40w) を使用し, 剥離法は小山ら⁵⁾の方法に準じて粘膜下層組織をフック部で引っ掛け手前に引きながら通電, 剥離した.

B 群における手技の模式図を Figure 2 に示す. 剥離時は, 粘膜把持チャンネルから出した鉗子で把持した剥離粘膜口側を挙上させ後方に押し、剥離してゆく粘膜下組織にカウンタートラクションをかけると同時に, キャップを近接させて直視下に捕らえ, フックナイフを用いて剥離する. 剥離法は, カウンタートラクションをかけた粘膜下層組織に対しフックナイフのフックの背側を固有