

**Table 4** Local recurrence rates by histological type

Type	Adenoma	M-ca	SM-ca	Unevaluated	Total
En-bloc	1.1%* (2/181)	0.4%* (1/253)	0% (0/5)	0% (0/1)	0.7% (3/440)
Piecemeal	17.1% (6/35)	26.1% (23/88)	25% (2/8)	0% (0/1)	23.5% (31/132)
Total	3.7% (8/216)	7.0% (24/341)	15.4% (2/13)	0% (0/2)	5.9% (34/572)

M-ca intramucosal carcinoma. SM-ca submucosal invasive carcinoma  
\* $P < 0.001$

Twenty-eight of the 34 lesions with local recurrence were detected by the first follow-up colonoscopy that occurred at a median of 114 days (range 74–471) after resection. Local recurrence was detected in the remaining six lesions at the second or subsequent colonoscopy that occurred at a median of 726 days (range 337–910). For four of the six local recurrences that were missed by the first colonoscopy, the colonoscopy was performed within 3 months of resection.

The cumulative rate of local recurrence using the Kaplan–Meier method is shown in Fig. 3. The 6-, 12-, and 24-month cumulative local recurrence rate of the en-bloc group was 0.24%, 0.49%, and 0.81%. The 6-, 12-, and 24-month cumulative local recurrence rate for the piecemeal group was 18.4%, 23.1%, and 30.7%. Local recurrences were significantly frequent in the piecemeal group (log rank test,  $P < 0.001$ ). Therefore, we considered the proper first follow-up interval for the piecemeal group to be 6 months. The treatment for local recurrence endoscopic resection was performed in 32 cases (94.1%), and almost all of them were performed in a single session (mean 1.1, range 1–2; Fig. 1). Neither bleeding nor perforation occurred during endoscopic treatment. Two patients required additional surgery (Fig. 1), and the finding was intramucosal carcinoma

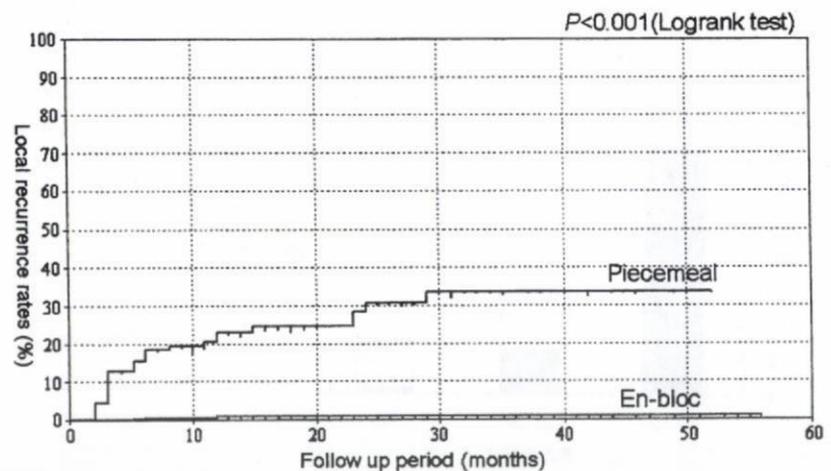
without lymph node metastasis. The rate of additional surgery after endoscopic en-bloc and piecemeal resection was 0.23% (1/440) and 0.75% (1/132).

## Discussion

Endoscopic resection for an early colorectal tumor has been used throughout the world since the 1970s [9, 10]. An endoscopic mucosal resection (EMR) with submucosal saline injection technique [1, 11–14] allowed us to remove a large colorectal tumor that appeared to be not only sessile but also flat and depressed. However, local recurrences frequently occurred after endoscopic piecemeal resection for large sessile tumors, which is a serious problem. Previous studies have reported the rate of local recurrence following piecemeal resection to be 25–50% [1, 2, 6]. Consequently, a combination of snare polypectomy and argon plasma coagulator (APC) [4, 5] or YAG laser [3, 15] was attempted to reduce local recurrence. One randomized controlled study demonstrated that there were fewer local recurrences with APC than without APC (1/10 vs. 7/11) [5]. However, the randomized group consisted of the patients in whom initial polypectomy was apparently complete, and local recurrence frequently occurred despite APC in patients with incomplete polypectomies (6/13). On the other hand, Palma et al. [15] reported that YAG laser reduced remnant tumor in  $\geq 40$ -mm adenomas. However, the number of treatments with the YAG laser were frequently as many as three, which is a disadvantage of the method. The effort to reduce the local recurrence of piecemeal resection has stalled.

In pathologic staging, it is often difficult to evaluate the surgical margins and invasion depth after piecemeal removal of lesions because specimens may be difficult to reconstruct [16]. On the other hand, surgical margins and invasion depth are easily assessed after en-bloc resection

**Fig. 3** Cumulative local recurrence rates after endoscopic resection (Kaplan–Meier method)



[16]. Moreover, one can easily evaluate the lateral margin after an en-bloc procedure by immediate observation of the retrieved specimen.

Could the en-bloc method reduce local recurrence after endoscopic resection? In the present study of 572 colorectal tumors that were endoscopically resected, local recurrence occurred for 34 lesions (5.9%). Furthermore, the local recurrence rate for the en-bloc group was significantly lower (0.7%) than that for the piecemeal group (23.5%;  $P < 0.001$ ). The difference was maintained in subgroups with different lesion sizes (i.e., 10–19 vs. 20–29 mm). We could rationalize that the 10- to 19-mm lesions in which local recurrence occurred were difficult to locate, and therefore, we could not perform en-bloc resection.

Localization of the lesion in the large bowel is an important factor for the detection of remnant tumor immediately after endoscopic resection. Moreover, neither the macroscopic nor the histological type affected the local recurrence rate. Therefore, en-bloc resection appears to be an important factor for reducing local recurrences. Iishi et al. [17] reported that of 56 large sessile colorectal polyps, the local recurrence after an en-bloc resection was less than that after piecemeal resection (0% vs. 50%). We confirmed this result in a large number of cases in the present study, and we added a detailed analysis for each factor. Although we routinely use magnifying observation of artificial ulcer's edges after endoscopic resection, local recurrence rate of the piecemeal group was significantly higher than the en-bloc group. We speculate this reason that there were micro-residual lesions made by intra-plural snaring method in the center of artificial ulcers, which were difficult to diagnose by observation of ulcer edges. Moreover, higher local recurrence rate might be caused by detailed detection during follow-up colonoscopy using magnified observation.

For the part of large rectal lesions, transanal endoscopic microsurgery (TEM) was considered for an alternative therapy for endoscopic resection. Local recurrence rates (0–10%) of TEM were reported [18], and these were better than our data of endoscopic piecemeal resection. However, TEM required experienced techniques and special instruments, and some complications such as incontinence and urinary retention which never arose in endoscopic resection occur [18].

Recently, several Japanese endoscopists [19, 20] developed novel techniques for large en-bloc resection, endoscopic submucosal dissection (ESD). Gotoda et al. [19] reported EMR on two rectal tumors using an insulation-tipped knife with which they cut the normal mucosa surrounding the target lesions before snaring. Yamamoto et al. [20] successfully removed a 40-mm rectal laterally spreading tumor with submucosal injection of a large amount of sodium hyaluronate. They also cut normal

mucosa surrounding the target lesions with a needle knife before snaring. There are several problems with these novel techniques, including technical difficulty, the inability to determine the rate of perforation, and long procedure time. For those reasons, ESD is not widely used.

Based on our result, local recurrence is rare following en-bloc resection. Therefore, the 3- to 5-year interval for surveillance colonoscopy suggested by the national polyp study [7] and the guidelines of the American Gastroenterological Association (AGA) [21] should be appropriate after en-bloc resection. Definite surveillance intervals after incomplete resection have not been proposed by the AGA [21]. In our piecemeal resection group, local recurrence increased gradually from 18.4% at 6 months to 30.8% at 24 months. Based on those findings, an earlier surveillance colonoscopy (e.g., 3 months) would have missed local recurrence. Therefore, a 6-month interval for surveillance colonoscopy after piecemeal resection seems appropriate. That interval will provide accurate diagnosis of local recurrences >50% of the time.

The limitations of our study include using retrospective analysis and being non-randomized. Prospective randomized controlled studies are necessary for determining the appropriate interval for surveillance colonoscopy after piecemeal resection.

In our study, only two instances of local recurrence required additional surgery; the remainder were treated with additional endoscopic resection. We consider piecemeal resection an acceptable treatment until the efficacy and safety of large en-bloc resection are established.

In the future, an effective injection fluid or snare should be developed for safer and larger en-bloc resection based on conventional EMR procedures. We recently injected 10% glycerin solution into the submucosa during EMR, which resulted in a better en-bloc resection rate compared to normal saline [22]. Furthermore, we should make an effort to establish an ESD technique while paying a great deal of attention to safety.

**Fundings** The authors have no commercial associations that might be a conflict of interest in relation to this article.

## References

1. Nivatvongs S, Snover DC, Fang DT (1984) Piecemeal snare excision of large sessile colon and rectal polyps: is it adequate? *Gastrointest Endosc* 30:18–20
2. Walsh RM, Ackroyd FW, Shellito PC (1992) Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 38:303–309

3. Hintze RE, Adler A, Veltzke W (1995) Endoscopic resection of large colorectal adenomas: a combination of snare and laser ablation. *Endoscopy* 27:665–670
4. Zlatanic J, Waye JD, Kim PS, Baiocco PJ, Gleim GW (1999) Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 49:731–735
5. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Suzuki N, Williams CB (2002) Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc* 55:371–375
6. Waye JD (2001) Endoscopic mucosal resection of colon polyps. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 11:537–548
7. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ (1993) Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 328:901–906
8. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y (2001) Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 33:1036–1041
9. Wolff WJ, Shinya H (1973) Polypectomy via the fiberoptic colonoscopy. *N Engl J Med* 288:329–332
10. Christie JP (1977) Colonoscopic excision of large sessile polyps. *Am J Gastroenterol* 67:430–438
11. Karita M, Tada M, Okita K (1992) The successive strip biopsy partial resection technique for large early gastric and colon cancers. *Gastrointest Endosc* 38:174–178
12. Kudo S (1993) Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 25:455–461
13. Yokota T, Sugihara K, Yoshida S (1994) Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis Colon Rectum* 37:1108–1111
14. Bedogni G, Bertoni G, Ricci E (1986) Colonoscopic excision of large and giant colorectal polyps. Technical implications and results over eight years. *Dis Colon Rectum* 29:831–835
15. Palma GD, Caiazzo C, Matteo ED, Capalbo G, Calanzano C (1995) Endoscopic treatment of sessile rectal adenomas of Nd: YAG laser therapy and injection-assisted piecemeal polypectomy. *Gastrointest Endosc* 41:553–556
16. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N (2003) Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 57:567–579
17. Iishi H, Tatsuta M, Iseki K (2000) Endoscopic mucosal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 51:697–700
18. Casadesus D (2006) Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Endoscopy* 38:418–423
19. Gotoda T, Kondo H, Ono H (1999) A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electro-surgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 50:560–563
20. Yamamoto H, Koiwai H, Yube T (1999) 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
21. Winawer S, Fletcher R, Rex D (2003) Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale. Update based on new evidence. *Gastroenterology* 124:544–560
22. Uraoka T, Fujii T, Saito Y (2005) Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 61:736–740

# 大腸癌の内視鏡治療

Endoscopic Treatment for Colorectal Cancer

国立がんセンター中央病院  
内視鏡部 医長

斎藤 豊

同 内視鏡部

松田 尚久, 中島 健  
菊地 剛, 桐山 真典

静岡県立静岡がんセンター  
内視鏡科 副医長

池原 久朝

岡山大学医学部・歯学部  
附属病院消化器内科

浦岡 俊夫

## Summary

早期大腸癌においては、通常内視鏡診断および拡大内視鏡診断にて、SM深部浸潤所見のない病変が内視鏡治療の適応となる。20mm未満の病変では肉眼型にかかわらず、またIp型病変では20mm以上の病変においても通常ポリペクトミーあるいは内視鏡的粘膜切除術(EMR)にて一括切除が可能である。一方、表面型病変では20mmを超えると通常EMRでは分割切除となる場合が多い。中でも側方発育型腫瘍(laterally spreading tumor; LST)では、肉眼型の亜分類によりSM浸潤率・様式も異なってくるため、治療方針を考える上で注意すべき病変である。現行ガイドラインにおいては20mmが、内視鏡治療と外科手術の境界病変となっているが、熟練医あるいは専門施設においては通常EMRと計画的分割切除(EPMR)あるいは内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を選択する際の境界となっている。

- 早期大腸癌
- 側方発育型腫瘍(laterally spreading tumor; LST)
- 深達度診断
- 拡大内視鏡
- invasive pattern
- 内視鏡的粘膜切除術(EMR)
- 内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)

## Key words

## はじめに

2005年7月に大腸癌研究会から大腸癌治療ガイドラインが発行された<sup>1)</sup>。患者用も合わせて発行されており、大腸内視鏡にかかわる医師であれば、その内容について十分に理解している必要がある。本稿では、大腸癌治療ガイドラインに基づき、早期大腸癌の診断・治療方針について、国立がんセンター中央病院で行っている治療方針について総括的に解説する。

## Stage 0~Stage III 大腸癌の 治療方針

図1に当院での内視鏡治療のフローチャートを示す。

大腸腫瘍においては、その肉眼型および腫瘍径に応じて治療戦略を組み立てる必要がある。一般的に隆起型病変、特にIpやIsp型は腫瘍径が大きくなっても、その形態から内視鏡的に通常ポリペクトミーあるいは、内視鏡的粘膜切除術(EMR)にて一括切除が可能である。一方、IIa型病変の中には、大腸

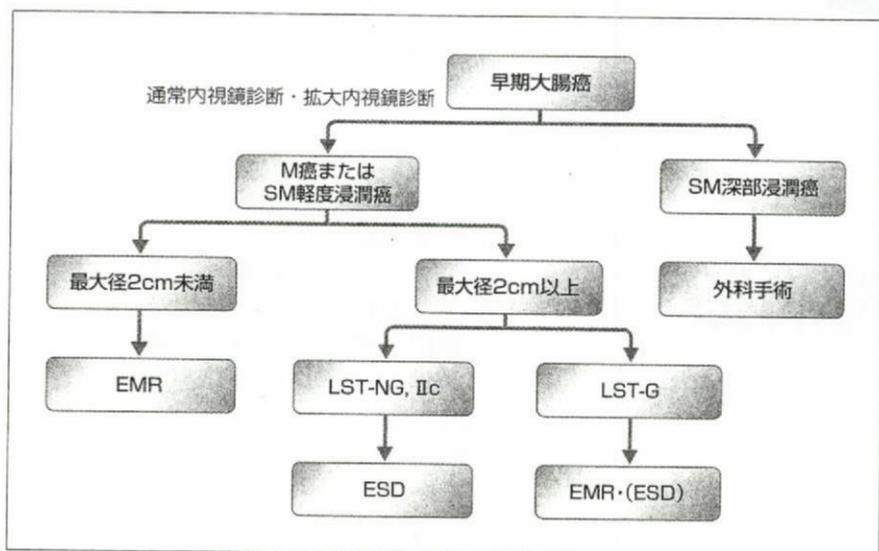


図1 早期大腸癌の内視鏡治療フローチャート

表1 肉眼型・腫瘍径別SM浸潤率

	10mm~	20mm~	30mm~	40mm~	Total
Ip, Is, Isp	48/371 (13%)	28/70 (40%)	4/10 (40%)	7/7 (100%)	87/458 (19%)
IIa (LST-G)	0/87 (0%)	0/51 (0%)	1/17 (6%)	0/6 (0%)	1/161 (0.6%)
Is+IIa (LST-G)	3/56 (5%)	6/46 (13%)	2/34 (6%)	3/6 (50%)	14/142 (10%)
IIa (LST-NG)	11/193 (6%)	16/56 (29%)	7/16 (44%)	8/40 (20%)	42/305 (14%)
IIc, IIa+IIc	60/68 (88%)	17/19 (89%)	2/3 (67%)	4/4 (100%)	83/94 (88%)

1999.1-2004.3: NCCH

癌取り扱い規約では触れられていないが、側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor; LST)<sup>2,4)</sup> と呼ばれる病変群が含まれている。LSTは病変の発育進展も考慮したネーミングであり、純粋な肉眼型分類と同列に扱うべきではないという意見もあるものの、側方発育傾向を有し、腫瘍径が大きくなっても粘膜内に留まっている病変が多く、内視鏡治療のよい適応となりニックネーム的に広く使用されている。しかしながら20mmあるいは30mmを超える病変では、その表面型の腫瘍形態から通常スネアを用いたEMRでは分割

除となる場合が多く、またLST肉眼型の亜分類によりSM浸潤率・様式も異なってくるため<sup>3,4)</sup>、治療方針を考える上で注意すべき病変である。

肉眼型・腫瘍径別SM浸潤率(表1)

表1に肉眼型別・腫瘍径別SM浸潤率を示す。表に示すように肉眼型によって腫瘍径別SM浸潤率は異なってくる。隆起型では腫瘍径が増すにつれてSM浸潤率が上昇するのに比較し、表面隆起型では、LST非顆粒型(LST-NG)以外は腫瘍径が増しても粘膜内病変の可

能性が高い。一方、陥凹型では20mmを超えた時点でそのほとんどがSM浸潤癌であり、基本的には内視鏡治療の適応外となる。一部に陥凹型腫瘍の中にも20mmを超える粘膜内病変が存在するが、その頻度は低い。

### 深達度診断

深達度診断においても、隆起型と表面型では、通常内視鏡診断と拡大内視鏡診断の重みづけが異なってくる。なお、超音波内視鏡(EUS)でも同様であるが当院では、深達度診断に関しては、過去の検討で拡大内視鏡の診断精度が高かったため<sup>5)</sup>、現在は施行していない。一部の専門施設においては拡大内視鏡同様の高い診断精度も報告されているが、すべての病変でEUS像が描出できるわけではなく、また隆起型病変に対しては、EUSの診断精度も低い傾向を認めている。

### Non-lifting sign

宇野らのnon-lifting signは海外でもよく利用されている。われわれの行ったがん専門施設を利用した多施設前向き比較試験<sup>6)</sup>においては、non-lifting signの診断精度は通常内視鏡診断と比較すると、特異度は、non-lifting sign・通常内視鏡診断それぞれ98.8%、98.4%と、内視鏡診断と同等だが、感度がそれぞれ61.5%、84.6%と内視鏡診断に劣るという結果であった。すなわちover surgeryを防ぐ精度は内視鏡診断と同等であるが、不要な内視鏡治療が増えるということの意味する。したがって当院ではnon-lifting signはあくまで補助的診断として施行している。

通常内視鏡診断

隆起型早期癌のSM浸潤を示唆する

通常内視鏡所見として、①腫瘍径、②分葉溝の消失、③くずれ、④陥凹、⑤茎の太まり、などがあげられる。これに表面型早期癌では⑥緊満感、⑦襞の集

中などが加わる。ただし緊満感などは、腫瘍径と異なり主観的な所見であり、術者間で所見の取り方にばらつきが出やすいといった問題点がある<sup>7)</sup>。

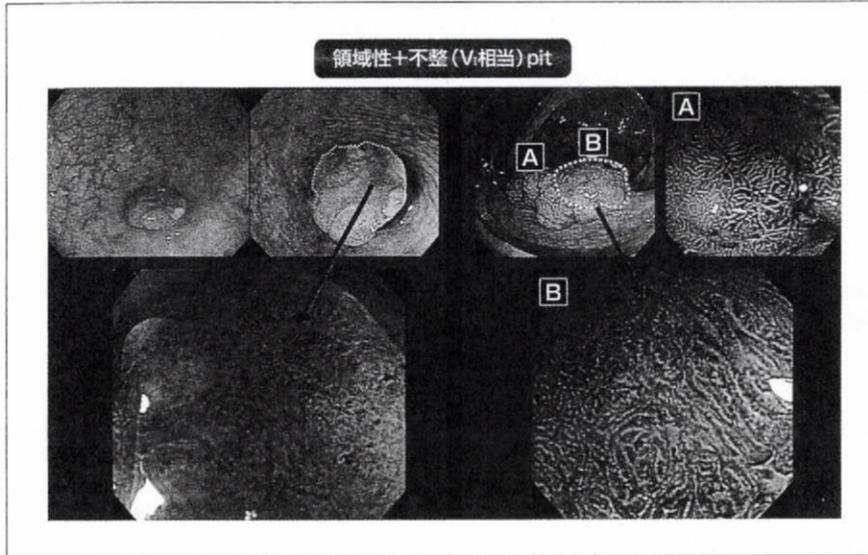


図2 Invasive patternの定義

表2 Invasive patternの診断成績

	症例数	Invasive pattern	Non-invasive pattern
腺腫 M 癌 SM1癌 (<1,000 $\mu$ m)	2,950	0.5% (16)	特異度 99.5% (2,934)
SM2以深癌 ( $\geq$ 1,000 $\mu$ m)	115	感度 85.2% (98)	14.8% (17)

表3 SM浸潤を示唆する内視鏡所見—有茎性(Ip)病変—

		SM2-3癌/ 総数	単変量解析		多変量解析	
			p値	Odds比	95%C.I	p値
腫瘍径	$\geq$ 20mm	10/22	<0.01	1.49	0.22~10.31	0.69
	<20mm	4/35				
分葉溝の消失	+	12/28	<0.01	3.15	0.47~21.01	0.24
	-	2/29				
くずれ	+	7/11	<0.001	2.52	0.36~17.47	0.35
	-	7/46				
陥凹	+	2/4	0.25			
	-	12/53				
pit pattern	Invasive	7/9	<0.0001	4.62	0.50~42.98	0.18
	Non-invasive	7/48				
茎の太まり	+	9/19	<0.01	2.00	0.40~10.10	0.40
	-	5/38				

拡大内視鏡診断

工藤のpitパターン分類<sup>2)</sup>が広く普及している。V型pitを呈する病変が、主に癌を示唆する所見である。V型pitがさらにV<sub>i</sub>とV<sub>N</sub>に亜分類され、箱根コンセンサス会議<sup>9)</sup>以降、V<sub>N</sub>型pitは明らかなSM2以深癌の所見とされる。ただしV<sub>i</sub>型pitの中にはM癌からSM2以深癌まで広く含まれるため、現在V<sub>i</sub>型pitを再分類する取り組みがなされている。われわれは、藤井らが提唱したinvasive pattern (図2)<sup>8,10)</sup>を臨床的に用いている。invasive patternの定義は、陥凹局面や発赤などの領域性に一致して、辺縁不整で走行の追えないpit pattern (V<sub>i</sub>型pit相当)を認める病変であり、腺腫・M~SM1とSM2以深癌とを鑑別することを目的としている。当院におけるinvasive patternの診断精度は、見直し診断をしていないにもかかわらず、表2に示す通り良好である。通常内視鏡所見を加味しているため初学者にもわかりやすいといった利点があるが、やはり隆起型病変においては診断精度が下がる傾向にある。

肉眼型別内視鏡診断能(表3~表6)

表3~表6に肉眼型別深達度診断能を示す。

①表3に示すように有茎性(Ip)病変では、単変量解析では、陥凹以外のinvasive pattern・くずれ・分葉溝の消失・茎の太まり・腫瘍径 $\geq$ 20mm

といった所見がSM2以深を示唆する有意な因子であったが、多変量解析では、通常・拡大内視鏡所見とも独立したSM2以深を示唆する有意な所見は抽出されなかった。

②無茎性病変(Is, Isp)においては、腫瘍径 $\geq 15\text{mm}$ ・分葉溝の消失・くずれ・陥凹・invasive patternの5つのすべての所見が単変量解析で有意な所見であり、多変量解析では、pit patternおよび分葉溝の消失が独立した因子として抽出された(表4)。

③LST-NGを含む表面型病変(IIc, IIa, IIa+IIc)においては、腫瘍径は単変量解析においてもSM2以深癌との相関は認めず、緊満感・彗集中・陥凹・pit patternが単変量解析で有意な相関を示し、多変量解析では、無茎性病変と同様、pit patternおよび分葉溝の消失が独立した因子として抽出された(表5)。

LSTにおいては、前述のごとく腫瘍径が大きくと内視鏡治療の適応となることが多い。また肉眼型が顆粒型(LST-G)とLST-NG、LST-Gはさらに結節混在型[Is+IIa(LST-G)]と、顆粒均一型[IIa(LST-G)]に亜分類され、それぞれの肉眼型亜分類別にSM浸潤率が異なることから、詳細に検討する。

## LSTの深達度診断

### 1. 腫瘍径別SM浸潤率

(LST $\geq 10\text{mm}$ )(表6)

LSTの肉眼型別、腫瘍径別SM浸潤率を示す。IIa(LST-G)は腫瘍径にかかわらず、ほとんどが粘膜内病変である。粗大結節を有するIs+IIa(LST-G)では40mm未満ではSM浸潤率は5~13%であるが、40mm以上で20%となる。一方LST-NGにおいては20mm

表4 SM浸潤を示唆する内視鏡所見—無茎性(Is, Isp)病変—

		SM2-3癌/ 総数	単変量解析	多変量解析		
			p値	Odds比	95%CI	p値
腫瘍径	$\geq 15\text{mm}$	53/96	$<0.0001$	1.86	0.61~5.66	0.28
	$<15\text{mm}$	16/79				
分葉溝の消失	+	63/92	$<0.0001$	5.99	1.76~20.42	$<0.01$
	-	6/83				
くずれ	+	42/57	$<0.0001$	1.51	0.45~5.05	0.50
	-	27/118				
陥凹	+	19/29	$<0.01$	0.20	0.03~1.44	0.11
	-	50/146				
pit pattern	Invasive	55/61	$<0.0001$	52.74	10.89~255.33	$<0.0001$
	Non-invasive	14/114				

表5 SM浸潤を示唆する内視鏡所見—表面型(IIa, IIa+IIc, IIc)病変—

		SM2-3癌/ 総数	単変量解析	多変量解析		
			p値	Odds比	95%CI	p値
腫瘍径	$\geq 10\text{mm}$	68/123	0.11			
	$<10\text{mm}$	9/24				
緊満感	+	66/86	$<0.0001$	9.25	2.14~40.00	$<0.01$
	-	11/61				
彗の集中	+	38/50	$<0.0001$	1.99	0.50~7.97	0.33
	-	39/97				
陥凹	+	52/68	$<0.0001$	1.92	0.45~8.15	0.37
	-	25/79				
pit pattern	Invasive	76/86	$<0.0001$	209.67	23.05~1907.48	$<0.0001$
	Non-invasive	1/61				

表6 LST病変における腫瘍径別SM浸潤率

	10~ (mm)	20~ (mm)	30~ (mm)	40~ (mm)	計
IIa (LST-G)	0/87 (0%)	0/51 (0%)	1/17 (5.9%)	0/6 (0%)	1/161 (0.6%)
Is+IIa(LST-G)	3/56 (5.4%)	6/46 (13.0%)	2/34 (5.9%)	8/40 (20.0%)	19/176 (10.8%)
LST-NG	11/193 (5.7%)	16/56 (28.6%)	7/16 (43.8%)	3/6 (50.0%)	37/271 (13.7%)

1999.1-2003.12: NCCH

表7 LSTに対するPit Pattern診断能

LST-G	腺腫・M・SM1	SM2, 3	
Non-invasive	275	4	98.6%(275/279)
Invasive	3	5	62.5%(5/8)
287例	Specificity 98.9%	Sensitivity 55.6%	
LST-NG	腺腫・M・SM1	SM2, 3	
Non-invasive	203	2	99.0%(203/205)
Invasive	2	17	89.5%(17/19)
224例	Specificity 99.0%	Sensitivity 89.5%	

1999.1-2003.12: NCCH

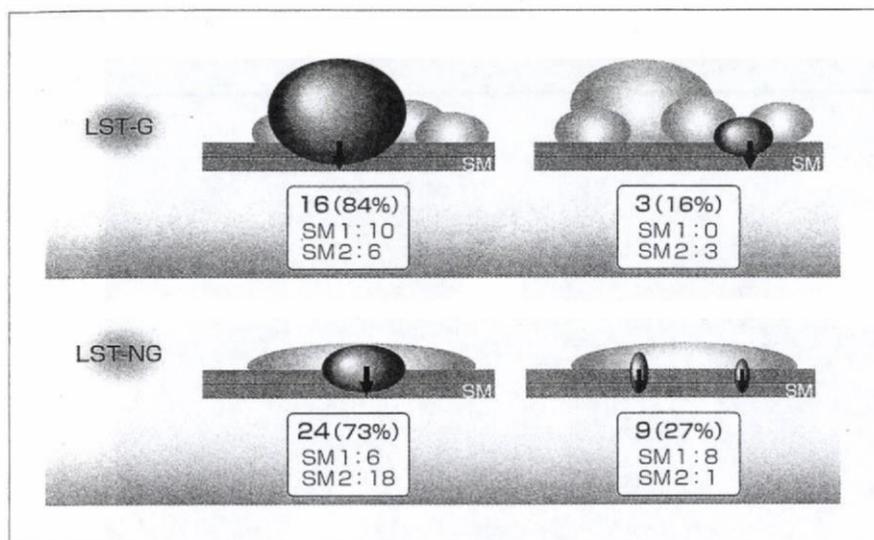


図3 SM浸潤部位の検討—52例のSM浸潤LST—

(文献4より引用)

以上ですでに28.6%とSM浸潤率は高率であり、30mm以上では43.8%と半数弱がSM癌である。

## 2. pit pattern深達度診断 (LST $\geq$ 10mm)(表7)

それぞれの肉眼型においてinvasive pattern<sup>9,10)</sup>をSM2以深(1,000 $\mu$ m)の指標とした場合、その感度・特異度・正診率はLST-Gで55.6%, 98.9%, 80.6%, LST-NGで89.5%, 99.0%, 94.3%であった。この結果から、やはり隆起型のLST-Gで感度が低くpit診断が難しいことがわかる。一方、深達度診断が難しいとされるLST-NGにおいても、M-SM1とSM2以深との鑑別においては高い精度で可能である。

## 3. SM浸潤部位の検討 —SM1も考慮して—(図3)

LST $\geq$ 20mmは通常EMRでは分割切除となりやすく、その際、最深部を分断しないことが病理評価のために重要である。そこで、LSTのSM癌52例においてSM浸潤部位の検討を行った。

図3に示すように、LST-Gではそのほとんどが粗大結節下でSM浸潤をきたし<sup>3,4)</sup>、残りの病変も陥凹下浸潤であった<sup>4)</sup>。したがって通常内視鏡所見からSM浸潤部位の予測が可能である。一方、LST-NGにおいては3割弱に多中心性(濾胞内浸潤も含む)のSM浸潤を認めた。この多中心性浸潤は、内視鏡的に診断困難であったが、1例の濾胞内浸潤を除きSM1(1,000 $\mu$ m)までの浸潤であった<sup>4)</sup>。

## 治療方針(図1)

①上記の結果から、Ip病変では、深達度診断は総合的な所見から判断するしかないが、茎があって内視鏡治療も容易であることから、明らかなstalk invasion(茎部浸潤)の所見(茎の太まり)がなければ、内視鏡的に切除して組織結果を検討した上で追加治療を考慮するといった方針で問題ない。また後述の病理学的判定基準においてもIp病変では、head invasion例で、脈管浸潤を認めない病変では、リンパ節転移

を認めていないため、この治療方針が妥当であることがわかる。

②無茎性病変および表面型病変では、pit patternおよび分葉溝の消失が独立したSM2以深癌と相関する因子として抽出された。日常臨床においては、分葉溝の消失した所見を通常観察で見極め(領域性)、その部分を拡大観察することでinvasive patternの有無を診断している。Vi型pitを疑う場合には、インジゴカルミン(0.4%)だけでなく積極的にクリスタルバイオレット(0.05%)染色を行うことで診断精度を上げることができる。

## 各種内視鏡治療手技およびその適応の解説

### 1. ポリペクトミー

基本的には、有茎性病変に対する治療手技である。ポリープの茎の部分にスネアをかけ、絞扼しながら電気を流すことでポリープを焼き切る方法である。スネアをかける位置は茎の中間部分にするのが安全であるが、腫瘍部分に近くかけすぎると、腫瘍の不完全切除や、その後の遺残・再発につながるため注意が必要である。ポリペクトミーのコツとしては、オリンパス製スコープの場合には、鉗子孔がモニタ上5~6時方向に位置するため、病変もそれに近い位置に来るようにスコープをコントロールすることがポイントとなる。また患者体位変換を行い、重力で病変茎部がよく観察できるようにすることで、スネアリングが容易となる。

### 2. EMR

通常、表面型あるいは無茎性病変において一括切除が可能な病変の大きさは20mm程度までであり、この20mm

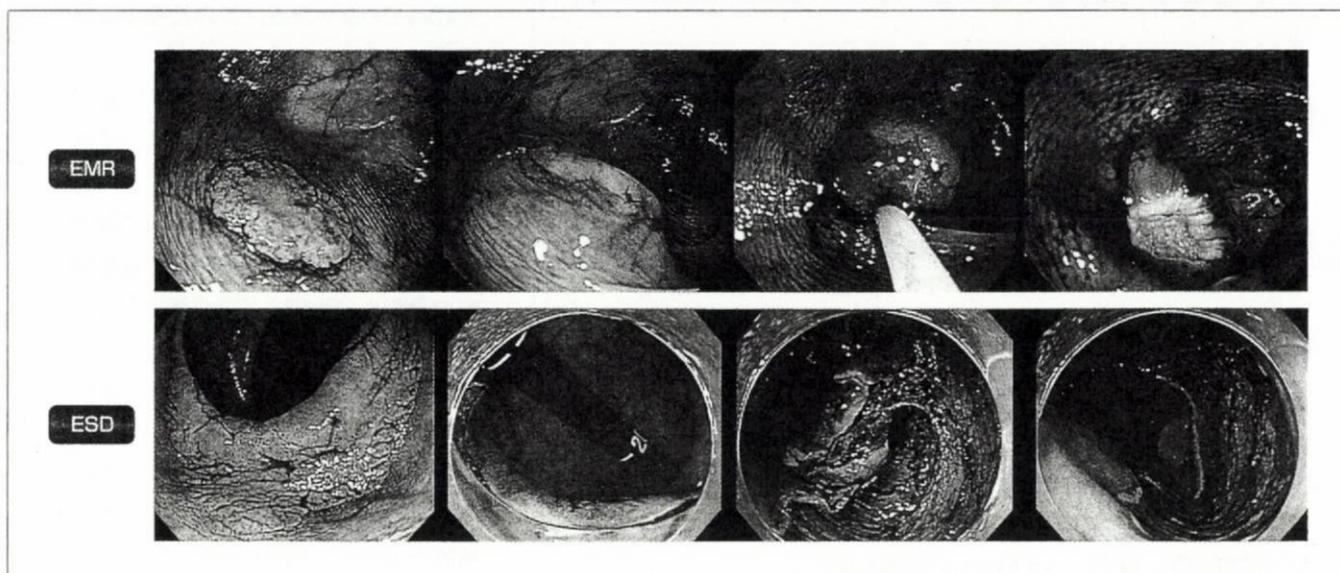


図4 EMR・ESD

未満の表面型腫瘍が対象となる。大腸癌治療ガイドラインでも、一括切除可能なEMR病変を内視鏡治療の絶対適応としている。

上記のポリペクトミーの手技と異なるところは、生理食塩水やグリセオール<sup>®</sup>を粘膜下層に局注し、病変をポリープ状に隆起させた後にスネアリングする点である(図4)。最近ではヒアルロン酸製剤であるムコアップ<sup>®</sup>が保険収載されたため、急峻な粘膜下膨隆形態が得られ、また膨隆時間も持続しEMRが容易になった。しかしながら局注の場所、方向を間違えると不必要な粘膜下膨隆が持続するため、注意が必要である。

### 3. EPMR

上記のEMRで一括切除不能な20mmを超える表面型腫瘍が適応となる。腫瘍径別SM浸潤率(表1)から、IIc病変やIs病変、およびIIaの中でもLST-NG病変は20mmを超えるとSM浸潤率が上昇する。したがって20mmを超える病変で分割切除(EPMR)が許容で

きる病変群は限られてくる。すなわちLST-GがEPMRの適応病変であるが、計画的EPMRが必要となり、通常内視鏡診断に加え拡大内視鏡診断も必須となってくるため、現時点では専門医あるいは専門施設に委ねるのがよいであろう。

IIa(LST-G)では、腫瘍径が大きくなってもそのほとんどが腺腫あるいは腺腫内癌でありSM癌の頻度はきわめて低いため、基本的にはEPMRで対応可能である。

一方Is+IIa(LST-G)においては、SM浸潤率は低いものの、pit pattern診断にてnon-invasive patternを呈してもSM浸潤を認める場合がある。そのほとんどは粗大結節下で浸潤する傾向をもつため、最初に、粗大結節を含む部位をできる限り大きく切除し、残りの顆粒均一部に関してはpiecemeal resectionで対応する計画的分割切除術が容認される<sup>3,4,11)</sup>。

### 4. ESD

20mmを超えるIIa(LST-NG)にお

いては、SM浸潤の割合も高くなり、また拡大内視鏡を用いても予想困難な多中心性SM微小浸潤が約3割に認められる。したがって、内視鏡治療の際にはEPMRを避け、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を含む一括切除が望まれる<sup>11-14)</sup>(図4)。

ESDは、早期胃癌に対しては2004年からEMRとは別に保険収載され、標準化がなされつつあるが、大腸においては、腸管壁が薄く穿孔の危険性が高く、穿孔した場合に腹膜炎を併発する危険性があること、また狭い管腔内で内視鏡の操作性も悪く手技的に難しい。またESDを選択すべき病変も限られるため、現時点では専門施設において症例を集積して施行するセンター化が望ましい。

### 穿孔に対する処置

胃癌においては、内視鏡治療後の穿孔においてはクリップによる縫縮がなされれば緊急手術が必要となることは最近ではほとんどない。一方、大腸にお

いても内視鏡治療後、クリップ縫縮することによって保存的に治療しえたとする報告が散見されるようになった<sup>15,16)</sup>。これはポリエチレングリコール (PEG) などによる前処置が十分されるようになったことが影響していると考えられるが、腸液が腹腔内に漏れていない、腹部所見が限局している、穿孔部のクリップ縫縮が筋層を含めて完全になされている、炎症所見や腹部所見が改善傾向にある、などの条件をクリアしない場合は、やはり保存的に経過観察することには慎重になるべきである。また外科医と緊密な連携をとり、いつでも緊急手術に踏み切れる体制をとっておくことが必要である。

穿孔を予防する対策として、EMRにおいては①十分な粘膜下局注を行う、②スネアリングした際に、いったんスネアを少し緩めるre-snaring、③大きな病変は無理に一括切除しようとせず、分割切除で対応可能な病変は、計画的EPMRを施行する、④過通電を避ける。すなわち通常以上に通電しても切除できない場合は、筋層を巻き込んでいる可能性が高いため、いったんスネアを緩め、再度小さめにスネアを掛け直す必要がある。

また穿孔した際に被害を最小限にするため、①EMRする際には、余分な腸液は事前に十分に吸引しておく、②また病変が腸液の反対方向に位置するように患者体位変換をする。これは仮に穿孔した際に腸液が腹腔内に漏れるのを防止するだけでなく、病変の切除も重力の影響で容易になる、③クリップで縫縮する際にさらに穿孔を広げる危険もあるため可能であれば、筋層の露出していない正常粘膜部同士を縫合する、といった工夫が必要である。

ESDにおいてはEMRと比較して高

い穿孔率が問題となっていたが、最近ではバイポーラーナイフ<sup>12,14)</sup>などの新しいデバイスやムコアップ®といった粘性の高い局注液も発売され、むしろ20mmを超える病変に関してはエキスパートが行うという制限があるものの、通常EMRで一括切除を狙うよりも安全に施行可能となりつつある。またESDによる穿孔は通常EMRにおける穿孔と比し微小穿孔であることが多く、クリップによる縫縮が容易である。最近大腸ESDで使用されているCO<sub>2</sub>送気<sup>13)</sup>は、腸管内から速やかに吸収されるため、穿孔した際の気腹による腹部コンパートメント症候群の予防にも有用である可能性がある。また患者腹部膨満感の軽減といった意味においても有用であり、通常EMRや大腸内視鏡検査にても積極的に導入すべきと考える。

一方頻度は低いものの、遅発性穿孔の報告もある。hot biopsy後の遅発性穿孔の報告もあり、鉗子を筋層に押しつけての過通電は避けるべきである。遅発性穿孔の場合は、食事をすでに取っていることが多く、その場合は保存的治療は難しい。

## 出血に対する処置

大腸内視鏡治療後の出血は、術直後の出血と、術後数時間あるいは数日経ってからの後出血とに分類される。術直後の出血に対しては、クリップによる止血が汎用されているが、最近ではESDの影響もあり、凝固止血も用いられることがあるが、大腸では筋層が薄いために、胃と同様の感覚で止血すると遅発性穿孔を誘発する危険性がある。したがって大腸における凝固止血では、コアグラスパーなどを押しつけることなく短時間のみ凝固するか、バ

イポーラーの止血鉗子を使用するなどの工夫が必要である。

20mm以上の病変に対する後出血の頻度は、当院ではESDで1.4%、EMRで3.1%とEMRにおいて頻度が高い。これはESDにおいては腫瘍径が大きいものの粘膜下層の血管を焼灼しながら切除していることの影響であろう。いずれにせよ大腸内視鏡治療後の後出血においては輸血を要するような出血は少なく、保存的に絶食で軽快する場合がほとんどである。内視鏡で観察して大量の凝血塊を認めたとしても、出血自体はすでに止まっている場合が多く、念のため露出血管をクリップすることで事足りる。したがって患者がブレスショック状態でもない限りは、PEGでの前処置をしてから内視鏡観察した方が、出血部位の確認が容易である。多くは絶食・安静のみでも十分かもしれないが、時に拍動性出血をしている症例も経験するため、便器が真っ赤になる程度の出血があった場合は一度内視鏡で観察しておく方が安全である。

## 内視鏡摘除標本の取り扱い

### 1. 肉眼型の取り扱い

ガイドラインではIpとnon-IPで腸切除の基準が異なっている<sup>1,17)</sup>。標本の固定方法によって病理組織像はIpにもnon-IPにもなりえるため、内視鏡的な肉眼分類があらためて重要となる。また同じIpでもNPG-typeのIpに関しては、取り扱いを通常のIpと同じにすべきではないと考えている。すなわち内視鏡医は、病変を発見したときに、その病変が茎を有するPG-typeのIpなのか、それともNPG-typeの病変なのかをまず的確に診断する必要がある。そのためには病変の辺縁も、拡大

観察を含めて詳細に観察する能力が求められ、さらには病理診断学の知識も必須となってくる。EMRした検体を、プレートに適切に伸展固定する役割も内視鏡医に求められる。

## 2. 粘膜筋板(MM)の取り扱い

リンパ節転移の危険因子として、SM浸潤度、脈管侵襲、先進部低分化傾向があげられ<sup>17)</sup>、粘膜筋板の状態に関しては触れられていない。当院の検討ではSM浸潤度が1,000 $\mu$ m未満でもリンパ節転移をきたした症例が2例存在した。いずれも粘膜筋板が断裂し、走行が追えない症例であり、粘膜筋板の状態がリンパ節転移と相関するという検討結果も報告している<sup>18)</sup>。1,000 $\mu$ mというSM浸潤距離の絶対値のみが一人歩きしがちであるが、時に消化管病理の専門家の間でも、浸潤距離の測定法に意見が分かれる場合があり、浸潤距離を測定する前段階である粘膜筋板を同定あるいは想定する基準の標準化が今後の課題である。またSM浸潤度の1,000 $\mu$ mの基準に関しても今後、改定される可能性もあることを念頭に置いておく必要がある。

## 3. 切除断端の取り扱い

癌が切除断端に露出していない場合は、断端陰性としていたが、ガイドラインでは、癌から切除断端までの距離が500 $\mu$ m未満であれば断端陽性とする規定された<sup>1)</sup>。500 $\mu$ mとした基準に関しては明らかでないが、今後、深部断端が陽性と判定された場合に追加治療方針に悩むことになる。今まで内視鏡治療例の側方断端陽性例に関しては、そのほとんどが電氣的焼灼の影響か遺残・再発することはまれであったし、たとえ再発しても再度の内視鏡治

療で対応できるものがほとんどであり、外科手術の適応にはならなかった。一方、深部断端陽性例に関してはSM癌の場合が多く、外科手術の適応を考慮してきた。

今後、EMRやESD症例において、SM1であるにもかかわらず、癌から切除断端までの距離が500 $\mu$ m未満である症例がどの程度存在するのか？またそのような症例の治療方針をどうするのか？といった問題点を解決していく必要がある。

## 内視鏡治療後の経過観察について

内視鏡治療後の経過観察に関しては、規定のガイドラインが存在しない。分割切除された症例に関しては、どういった経過観察が推奨されるのか？またSM1癌に関しては、今後外科手術されることなく、内視鏡的に経過観察される症例が増えることが予想される。しかしながら、経過観察に際してのCT・超音波内視鏡・CEA等の採血・胸部レントゲン写真などの意義・必要性や検査間隔に関してはあまり検討されていない。また経過観察をいつまで行うべきかといった問題もあり、現在それぞれの施設で、独自のガイドラインで経過観察を行っている状況である。今後は、内視鏡治療後の経過観察についてのガイドラインに関しても多施設のデータ集積による検討が必要である。

## おわりに

内視鏡診断から治療方針、当院における内視鏡治療フローチャート、さらには現行ガイドラインの問題点について解説した。

ガイドラインにおいては20mmが、

内視鏡治療と外科手術の境界病変となっているが、専門施設においては通常EMRとEMPRあるいはESDを選択する際の境界となっている。

現行ガイドラインは、その対象が専門施設ではなく一般の病院であり、治療の均てん化を目指す意味では、十分に意義のあるものである。一方、内視鏡治療はESDの発展で明らかなように日々進歩しているため、常に最新の情報をアップデートする必要がある。

## References

- 1)大腸癌研究会(編):大腸癌治療ガイドライン 医師用2005年版. 金原出版, 東京, 2005
- 2)工藤進英:早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ. 医学書院, 東京, pp.42-45, 1993
- 3)Saito Y, Fujii T, Kondo H et al: Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy* 33(8): 682-686, 2001
- 4)Uraoka T, Saito Y, Matsuda T et al: Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 55(11): 1592-1597, 2006
- 5)Fu KI, Kato S, Sano Y et al: Staging of early colorectal cancers: Magnifying colonoscopy versus endoscopic ultrasonography for estimation of depth of invasion. *Dig Dis Sci* 2007 Dec 13[Epub ahead of print]
- 6)Kobayashi N, Saito Y, Sano Y et al: Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy* 39(8): 701-705, 2007
- 7)横田敏弘, 松井孝志, 福田治彦ほか: 早期大腸癌の深達度診断 内視鏡診断の立場から. *胃と腸* 29(12): 1261-1269, 1994
- 8)工藤進英, 小林泰俊, 榎田博史ほか: 箱根コンセンサス・工藤班会議の総括—VI pit patternの分析および診断に関するコンセンサス. *胃と腸* 42(5): 898-904, 2007
- 9)Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y et al: Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 33(12): 1036-1041, 2001

- 10) 藤井隆広, 下田忠和: 国立がんセンター大腸内視鏡診断アトラス, 医学書院, 東京, 2004
- 11) 斎藤 豊, 浦岡俊夫, 松田尚久ほか: いわゆる側方発育型大腸腫瘍の治療—私はこう考える. 胃と腸 **40** (13): 1827-1830, 2005
- 12) Sano Y, Fu KI, Saito Y et al: A newly developed bipolar-current needle-knife for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Endoscopy* **38** [Suppl 2]: E95, 2006
- 13) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T et al: A pilot study to assess the safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection with the patient under conscious sedation. *Gastrointestinal Endosc* **65** (3): 537-542, 2007
- 14) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T et al: Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* **66** (5): 966-973, 2007
- 15) Taku K, Sano Y, Fu KI et al: Iatrogenic perforation associated with therapeutic colonoscopy: a multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* **22** (9): 1409-1414, 2007
- 16) Saito Y, Matsuda T, Kikuchi T et al: Successful endoscopic closures of colonic perforations requiring abdominal decompression after endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for early colon cancer. *Digestive Endoscopy* **19** (1): S34-S39, 2007
- 17) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* **39** (6): 534-543, 2004
- 18) 立石陽子, 谷口浩和, 中西幸浩, 下田忠和: 大腸sm癌のリンパ節転移危険因子の検討. 胃と腸 **41** (9): 1233-1240, 2006

## 特集

## 内視鏡による消化器癌治療の現況と将来

## 大腸早期がんに対する内視鏡治療

## —ESD (内視鏡的粘膜下層剥離術)—

斎藤 豊\*<sup>1</sup> 福永周生\*<sup>1</sup> 坂本 琢\*<sup>1</sup> 野中 哲\*<sup>1</sup>  
桐山真典\*<sup>1</sup> 鈴木晴久\*<sup>1</sup> 菊地 剛\*<sup>1</sup> 中島 健\*<sup>1</sup>  
松田尚久\*<sup>1</sup>

**Endoscopic Treatment for Early Colorectal Cancers:** Saito Y\*<sup>1</sup>, Fukunaga S\*<sup>1</sup>, Sakamoto T\*<sup>1</sup>, Nonaka S\*<sup>1</sup>, Kiriya S\*<sup>1</sup>, Suzuki H\*<sup>1</sup>, Kikuchi T\*<sup>1</sup>, Nakajima T\*<sup>1</sup> and Matsuda T\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital)

Endoscopic mucosal resection (EMR) is indicated for the treatment of superficial, early-stage colorectal cancer because of its minimal invasiveness and excellent results in terms of clinical outcomes. Conventional EMR techniques currently used for the resection of laterally spreading tumors (LSTs) are inadequate for the en-bloc resection of flat lesions >20 mm, however, because incomplete removal and local recurrence are frequently observed after such procedures.

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is accepted as a minimally invasive treatment for early gastric cancer, however, it is not widely used in the colorectum because of its technical difficulty. Procedures were performed using a bipolar needle knife (B-knife) and an insulation-tipped electro-surgical knife (IT knife). After injection of glycerol and sodium hyaluronate acid into the submucosal layer, a circumferential incision was made and a submucosal dissection was performed endoscopically.

ESD is a feasible technique for treating large superficial colorectal tumors because it provides a higher en-bloc resection rate and is less invasive than surgical resection.

**Key words:** Endoscopic submucosal dissection (ESD), Laterally spreading tumors (LSTs), Invasive pattern, Endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR), Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) insufflation, Early colorectal cancer

*Jpn J Cancer Clin* 54(7): 517~524, 2008

## はじめに

早期大腸癌に対する内視鏡治療は1971年、Deyhle<sup>1)</sup>らが高周波電流によるポリペクトミーの方法論を開発したことでその端緒が開かれた。本法の治療学的な意義はMorson<sup>2)</sup>らの提唱したポリープ癌化説 (polyp-cancer sequence) により支持され、長い間大腸癌における早期診断・治療の中心的役割を担ってきた。一方、わが国では

工藤ら<sup>3)</sup>の診断努力により陥凹型早期大腸癌がまれならず存在することが明らかとなり、従来のポリープとは様相を異にする表面型大腸腫瘍の診断と治療が現在の課題となっている。この表面型腫瘍は、平坦な形態から通常のポリペクトミーの手技では切除が困難であった。このため粘膜下に生理食塩水を注入して病変を半球状に隆起させた後にポリペクトミーに準拠して粘膜を切除する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) が汎用されるようになった<sup>4,5)</sup>。さらなるEMR手技の進歩により20 mm以上の表面型腫瘍に対してもEMRの適応が拡大されるようになったが、通常のEMRでは分割切除 (EPMR) となる場合が多い。EPMRに

\*1 国立がんセンター中央病院内視鏡部

においては、遺残・再発率が一括切除と比較して多い、また詳細な病理学的検索が困難となる場合があるといった点から、一括切除を目的とした内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が大腸においても行われるようになった。ESDは早期胃癌や食道癌に対する内視鏡治療としては、ここ数年で急速に普及したことは、保険点数がEMRとは、別に収載されたことから明らかである。一方、大腸ESDに関しては、手技の困難性や、穿孔の危険性、また穿孔した場合に腹膜炎を併発する危険性から、一部の施設あるいは内視鏡医によって行われているのが現状である。

## 1. 大腸ESDの最近の進歩

1999年に、直腸表面型腫瘍の内視鏡治療に、ITナイフ®を用いた一括切除の有用性が報告された<sup>6)</sup>後、山本、矢作らが先駆者となり、深部結腸においても局注液やナイフに工夫をし、ESDを積極的に行うようになった<sup>7,8)</sup>。しかしながら、大腸では腸管壁の薄さからくる穿孔の危険性や、管腔が狭いことから内視鏡の操作性が悪いといった技術的困難性から、いまだESDは一般化していない。また胃癌と異なり、EMRの適応となるいわゆる側方発育型腫瘍(LST)ではその多くが腺腫内癌であり、分割切除でも十分に対応できている<sup>3,9,10)</sup>ことも、大腸においてESDが広まらない理由の1つと考えられる。

しかしながら、LSTの中でも非顆粒型LST(LST-NG)においては、k-ras, p-53などの遺伝子の検討からも陥凹型腫瘍に近い性質を有していることが示唆され<sup>12,13)</sup>、またsm浸潤率やsm浸潤様式の点からもLST-NGに関しては一括切除が必要であるという認識はある程度統一した見解となっている<sup>10,11)</sup>。

そこで、大腸ESDを安全に行うため、さまざまな工夫、機器の改良が行われている。

## 2. 局注液

表面型腫瘍の粘膜下に生理食塩水を注入して病変を隆起させた後にポリペクトミーに準拠して粘

膜を切除する内視鏡的粘膜切除術(EMR)が適用されてきたが<sup>4,5)</sup>、20mmを超える病変に対してはEPMRとなることが多い。そこで十分な粘膜下膨隆を長時間維持する目的でグリセオール®の有用性が報告されている<sup>14,15)</sup>。しかしながら大腸においてESDを行うにはグリセオール®だけでは十分でなく、さらに粘調度の高い局注液が必要となり山本<sup>7)</sup>らがESDに使用しているヒアルロン酸(スベニール®, アルツ®)が必須となっている。以前はヒアルロン酸に関して、大腸EMRへの保険適用が認められていなかったが、最近ムコアップ®が市販され保険適用となったため当院でも使用している。最近では、メチルセルロースなどのさらに粘調度の高い局注液も研究されており<sup>16)</sup>、今後の臨床応用が期待される。

## 3. デバイス

### 1) ナイフ(図1)

針状メスで周囲切開を行った後にスネアリングする平尾らのEndoscopic resection with local injection of HSE solution: ERHSE法という方法が胃ESDの原点となっている。しかしながらその方法を用いても腫瘍径の大きな病変では分割切除となってしまうため、細川・小野らが粘膜下層を剥離して一括切除を可能とするデバイスとして開発したのが針状メスの先端に絶縁セラミックチップを擁したITナイフ®(図1A)である<sup>17~19)</sup>。その後食道や大腸などにおいてもESDを安全に行うためさまざまなナイフが開発されている。

フックナイフ(図1E)は、主に食道ESDで使用されている<sup>20)</sup>。大腸においては特に繊維化の強い部位の剥離において、フックナイフでその繊維化部分を少しずつ剥離する方法が選択される。穿孔を予防するため、ナイフの方向を腸管壁と平行あるいは内腔に向ける必要がある。

ITナイフ®は針状メスの先端に絶縁セラミックチップを取り付けることにより穿孔の危険性を減らしている<sup>17~19)</sup>。先端に絶縁チップが装着されていることにより穿孔の危険性が理論上低く、また一度に切開できる面が多いために切開speedが速いことが特徴であるが、横方向の切開に弱い

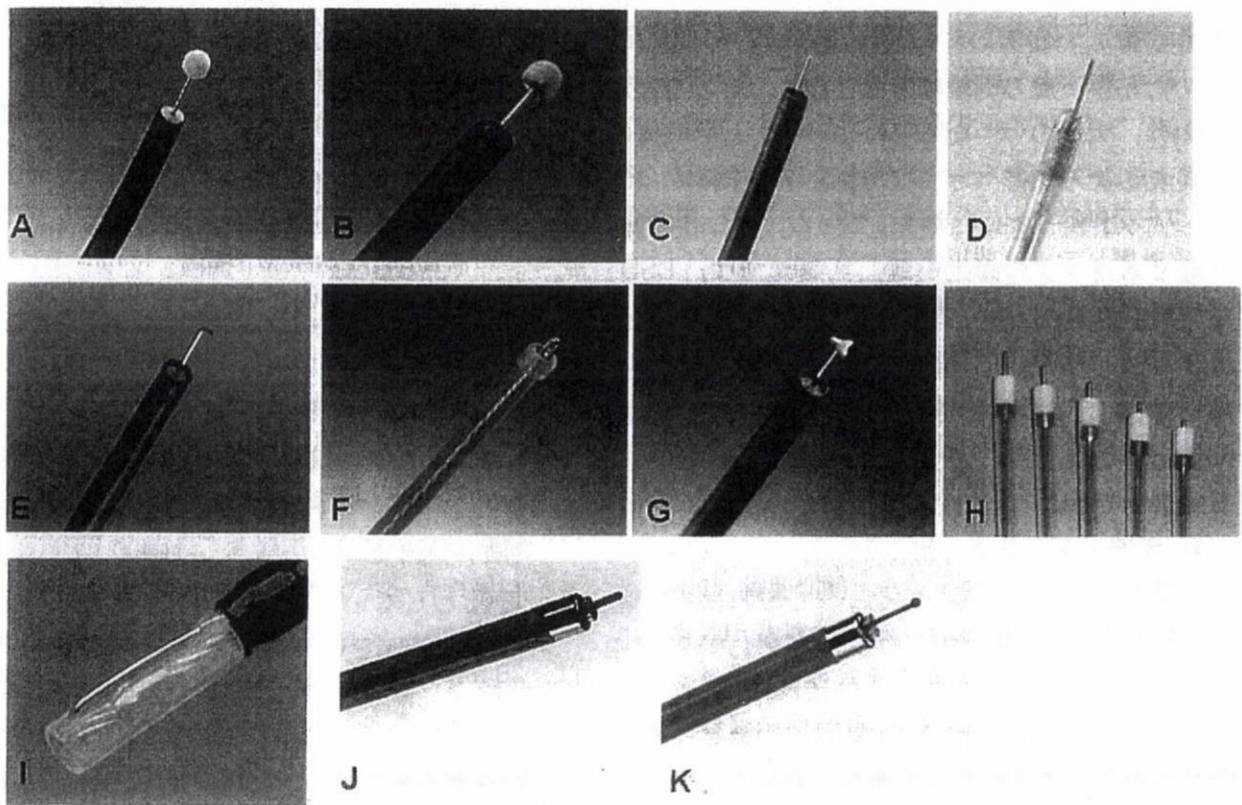


図1 ESDメス

点が挙げられる。この欠点を補う目的で、絶縁チップのシース側に三ツ星型の電極を取り付けたITナイフ2<sup>®</sup> (図1B) が発売されたが大腸においては穿孔の危険性から使用には慎重を期する。

フレックスナイフ<sup>®</sup> (図1F) は、シースもナイフ部分も柔らかく、またシース先端の太りがストッパーとなるため、このストッパーを視認しながら切開・剥離することで安全な大腸ESDが可能である<sup>8,21,22</sup>。

バイポーラー針状メス (Bナイフ<sup>®</sup>) (図1J) は、バイポーラーシステムという構造上、針とシース先端の電極間だけに電流が流れ、針先端から病変に対しては電流が流れず、穿孔の危険性が極めて少なく、また組織への凝固の影響も少ない<sup>11,23~26</sup>。また針長が調整可能であり、病変に対して垂直にアプローチせざるをえない場合は、針長を1mm程度に短く調整することで安全にESDを行うことが可能である。欠点として、スコープを反転している際に針が出にくい場合があることである。最近発売された先端ボールチップ型Bナイフ<sup>®</sup> (図1K) は、その形状から安全性が飛躍的に向上し、さらには繊維をフックするこ

とも可能となった。

フラッシュナイフ<sup>®</sup> (図1H) は、送水機能付きの針状メスである<sup>27</sup>。針の長さも1mmから3mmまでのラインアップを擁し、フレックスナイフやBナイフと同様、周囲切開から粘膜下層剥離までESDのすべての行程をこの1本で完結することが可能である。

その他、TTナイフ<sup>®</sup> (図1G) や、MUCOSEC-TOME<sup>®</sup> (図1I) などさまざまなナイフが開発され臨床応用されている。

## 2) 止血デバイス

止血デバイスに関しても胃で主に使用されているホットパイオプシー鉗子を大腸にそのまま転用すると穿孔の危険性が高い。したがって、出血に対する凝固は主にコアグラスパー<sup>®</sup>を使用し、soft凝固の70~80Wで止血している。大腸では壁が薄いため、過度な通電は穿孔の危険性があるため、慎重を要するため、バイポーラーの止血鉗子であるヘモスタットY<sup>®</sup>も、筋層への熱焼灼の影響も少なく安全に使用できる。

## 3) 内視鏡

大腸ESDにおける反転操作は、ESDを安全に

かつ speedy に施行するために有用である。反転操作が難しい症例においては、特に IT ナイフを用いた粘膜下層の剥離は困難となる。そこでわれわれは、大腸のいかなる部位においても反転操作を行えるよう細径スコープである PCF-240Z (オリンパス社製) を主に使用している。また肝彎曲付近でスコープの固定が難しい病変では、ESD が非常に困難となる。そのような病変に対し、山本ら<sup>28)</sup>は、大腸 ESD 専用のダブルバルーン内視鏡を開発し有効性を報告している。さらには water jet 機能付きの大腸 ESD 専用細径スコープも開発中である。

#### 4) 先端アタッチメント

大腸 ESD では先端アタッチメントは必須である。胃の ESD と比較し、先端を長めに装着することがポイントである。また先端細径フード (ST フード<sup>®</sup>) は繊維化の影響などで粘膜下層に潜り込めないときに非常に有用である<sup>7)</sup>。

### 4. 大物 ESD の適応病変 (表 1)

ESD の適応病変は、腫瘍径以外は EMR の適応病変と同じである。すなわち腺腫を含めた粘膜内病変から、sm1 癌 (1,000  $\mu\text{m}$  未満) までである。2005 年 7 月に大腸癌治療ガイドライン 2005 年度版が出版され、①脈管浸襲陰性、②癌先進部低分化化陰性であれば③壁深達度 sm 1,000  $\mu\text{m}$  まではリンパ節転移の危険性が少ないことが示された<sup>29)</sup>。これらの組織学的因子の中で治療前に内視鏡で推定可能な因子は壁深達度のみである。当院では拡大内視鏡観察にて  $V_I$  (invasive pattern) あるいは  $V_N$  pit を認めないことを EMR あるいは ESD の絶対条件としている<sup>10,30)</sup>。

大腸では胃癌と異なり、EMR の適応となるいわゆる LST ではその多くが腺腫あるいは腺腫内癌であり、必ずしもすべての病変を一括切除する必要はない。LST はその表面形態により顆粒型 LST (LST-G) と非顆粒型 LST (LST-NG) に亜分類され、LST-G はさらに粗大結節の有無によって結節混在型 Is+IIa (LST-G) と顆粒均一型 IIa (LST-G) に細分類される<sup>3,9,10)</sup>。当院では、内視鏡的、臨床病理的検討から、明らかな Inva-

表 1 大腸 ESD の適応

#### 原則 Non-invasive pattern

##### 絶対適応

- 非顆粒型 LST ; LST-NG > 20 or 30 mm
- M~SM1 with Non-lifting sign

##### 相対的適応

- 顆粒型 LST ; LST-G (Mix) > 40 mm
- Large Recurrent Tumor
- Large Villous Tumor

sive pattern<sup>10,30)</sup> を認めない場合に、sm 浸潤率が低く、また sm 微小浸潤したとしてもその浸潤部位が予測できる LST-G に対しては粗大結節を分断しないように切除する計画的 EPMR で対応可能としている<sup>9,10)</sup>。一方 LST-NG においては、20 mm を超えた時点で sm 浸潤率が 20% 近くあり、また術前に予測困難な sm 微小浸潤を認めることが多く ESD などの一括切除術が望ましいと考える<sup>10,11)</sup>。この治療方針に関しては内視鏡学会の中でもある程度のコンセンサスが得られている。腸管の半周を越えるような Is+IIa (LST-G) の治療方針においては意見の分かれるところではあるが、粗大結節を分断しない計画的 EPMR も困難であり、当院では ESD の技術が安定した時期より ESD の相対的適応としている<sup>16)</sup>。その他、何らかの繊維化により non-lifting sign を呈する粘膜内病変、内視鏡治療後の遺残・再発病変、Villous tumor 等のうち比較的大きな病変にも、ESD が選択される場合がある。

一方、直腸カルチノイドに関して ESD を施行している報告もあるが、局所治療の適応が一般的に 10 mm 以下の糜爛・陥凹を伴わない病変であり、そのほとんどが下部直腸に存在することから当院では EVL デバイスを用いた ESMR-L 法<sup>31,32)</sup>で対応している。一括切除率および断端陰性率もともに 100% に近い成績を示し、なおかつ外来で施行可能であり ESD の必要性はないものとする。

### 5. 送 気

大腸 ESD においては、腫瘍径の大きな病変を対象にしているため治療時間は長くなる傾向にあ

り、腸管内に多量の空気が注入されると被検者の苦痛は大きい。これらの問題を解決するため当院では、大腸ESDにおいて送気に二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)を用いている。現在まで200例以上に実施したが数例で軽度嘔気の訴えがあったのみで問題となるような偶発症は経験していない<sup>25)</sup>。意識下鎮静法で行っているため、CO<sub>2</sub> retentionの危険性は少ないが念のため経皮的にCO<sub>2</sub>濃度をモニターしている。慢性閉塞性肺疾患、重度心疾患のある患者に対しては使用を控える必要がある。

## 6. 偶発症対策

### 1) 穿孔

穿孔に関しては、大腸の穿孔は腹膜炎を併発する危険性から緊急外科的手術が必要であるという考えが一般的であった。しかしながら最近では、内視鏡的にクリップ縫縮することで保存的な経過観察の可能性も報告されている<sup>33)</sup>。これにはポリエチレングリコールにて腸管内洗浄が完全に行われるようになったこと、またESDにおける穿孔は通常EMRによる穿孔と比べて微小穿孔であることが多くクリップ縫縮が容易であるなどが要因となっていると思われるが、現時点では胃の穿孔と同じには考えず慎重に対応すべきである。

したがって穿孔を起こさない心構えが大前提ではあるが、万一の穿孔に備え前処置の強化が重要となる。また腸液の腸管外への漏出を予防する目的で、ESD前に余分な腸液の吸引および腸液が病変と反体側に移動するよう被検者の体位変換をしている。この体位変換は病変の重力を利用したESDにも有用である。保存的に経過観察する場合でも外科医と緊密な連携を取り緊急手術のタイミングを逃さないことが重要である。

最近ボールチップ型Bナイフ<sup>®</sup>を使用するようになってから穿孔は経験していないが、大腸のように筋層が非常に薄い臓器においては常に穿孔の危険性があるものとして慎重な態度が肝要である。

### 2) 出血

出血は術中出血と後出血に分けられる。術中出

血に関しては、細い血管を視認した場合は凝固モードで時間をかけて切開することで対応可能である。太い血管はあらかじめ凝固してから剥離に入ることがポイントであり、その際、前述のコアグラスパー<sup>®</sup>やヘモスタットY<sup>®</sup>が有用である。後出血の頻度は多くないものの、便器が真っ赤になる程度の下血を認めた場合は内視鏡的な止血が必要となる。術中止血はその後の剥離の妨げにならないよう凝固止血を主に使用する。

## 7. 大腸ESDの実際(図2)

### 1) 周囲切開

拡大観察にてnon-invasive pattern<sup>10,30)</sup>を確認する(図2A~F)。周囲切開はBナイフにて、病変口側から約1/4~半周の切開を開始するが、切開の割合は病変の大きさに応じて調整する(図2G, H)。大腸病変に関して基本的に病変境界は明瞭であり、病変周囲のマーキングは必要ない。まれに、範囲が不明瞭なIIaやIIbのような病変の際には、境界の判定に拡大内視鏡が有用な場合がある。

### 2) 粘膜下層の剥離

粘膜下層の剥離は主にBナイフで行っている。凝固モード(effect 3, forced 30 W)で剥離する。最近では粘膜下層の剥離にはボールチップ型Bナイフを主に使用している。先端が鈍であり、穿孔の危険性がさらに減弱され、また組織をフックすることも可能である。この場合は、先端の長さを短く調整した上で、凝固モード(effect 3, forced 40 W)で剥離する。病変の剥離が進むと、被検者の体位変換により病変がそれ自体の重さで重力方向に牽引される(図2I)。そのような場面では、粘膜下層を直視しながらITナイフで、筋層に平行に剥離することで、安全にかつspeedyに剥離可能である。一括切除を安全に終了し、標本を回収する(図2J~L)。

## 8. 今後の展望

胃・食道<sup>34)</sup>においてESDがEMRとは別に保険収載された。大腸においてははまだ保険収載は

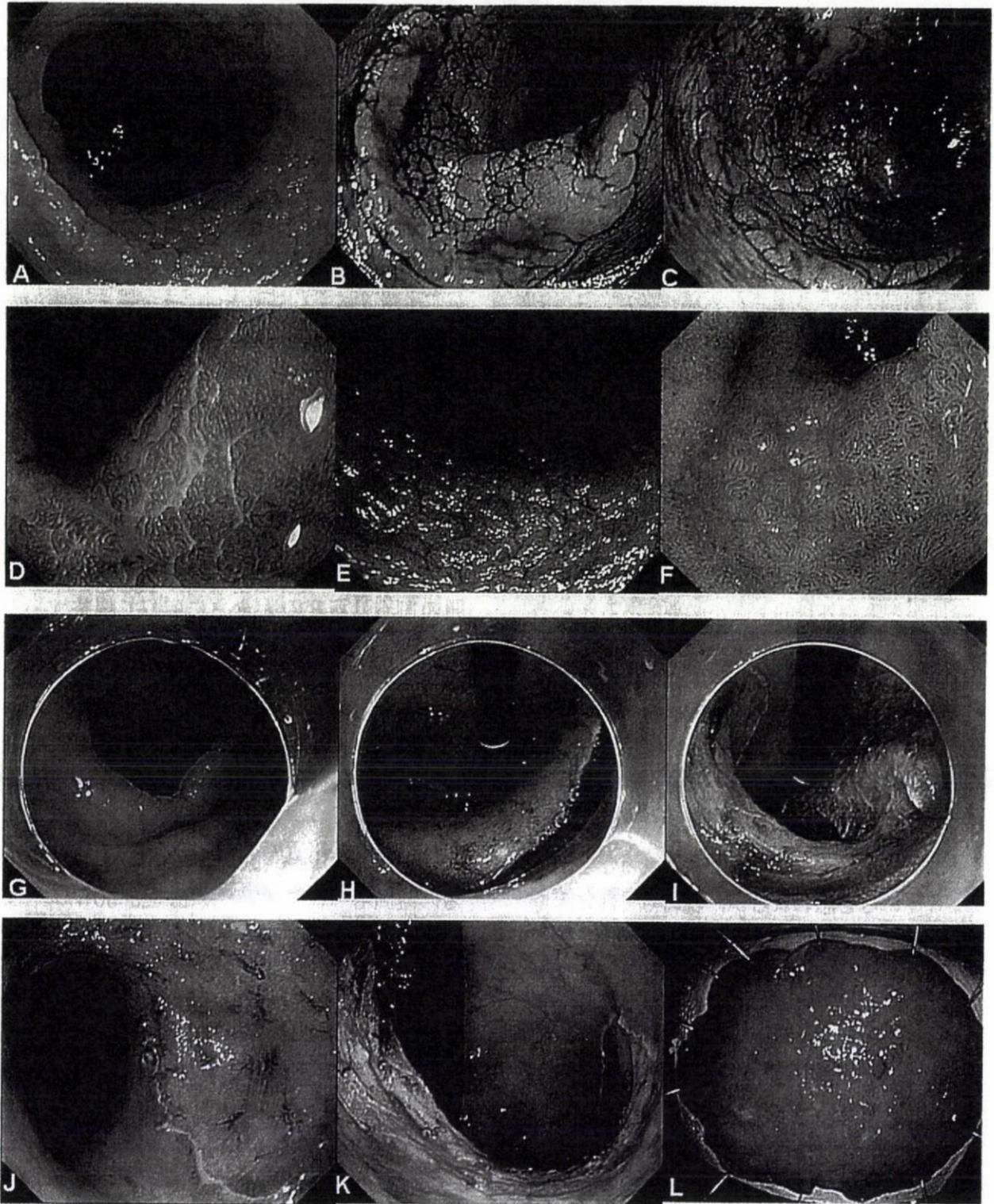


図2 大腸ESDの実際  
横行結腸に存在する1/2周強の0-IIa (LST-NG) 病変。

されていないが、LSTが好発する直腸においては、穿孔の危険性も少なく、スコープや処置具のアプローチや操作性も良い。また外科手術後の患者QOLを考慮すると標準化する可能性が大いに期待できる。さらにはSuturing Deviceなどの開発により今後、全層切除が臨床的に応用できる可

能性も十分に考えられる。

### まとめ

大腸ESDに関しては、手技の困難性と、適応症例数も限られていることから現時点では、手技

をセンター化することも1つの方法である。しかしながら、安全なデバイスを用い、手技を工夫することで大型の大腸腫瘍に対しても安全なESDが可能となってきた。今後胃・食道ESDの普及に伴い大腸ESDも確実に普及していくものと考えている。その際に重要となってくるのは、手技は当然のこととして、拡大内視鏡診断なども含めた的確な診断能力である。

#### 文 献

- 1) Deyhle P, et al: Report on new instruments and new methods, endoscopic polypectomy in the proximal colon. *Endoscopy* 3: 103-105, 1971
- 2) Morson BC, Dawson IMP: The polyp-cancer sequence. *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Scientific, London, 542-547, 1972
- 3) 工藤進英: 早期大腸癌—平坦・陥凹型へのアプローチ, 医学書院, 東京, 42-45, 1993
- 4) Karita M, Tada M, Okita K, et al: Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique. *Gastrointest Endosc* 37(2): 128-132, 1991
- 5) Yokota T, Sugihara K, Yoshida S: Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis Colon Rectum* 37(11): 1108-1111, 1994
- 6) Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al: A new endoscopic mucosal resection (EMR) procedure using an insulation tipped diathermic (IT) knife for rectal flat lesions. *Gastrointest Endosc* 50: 9560-9563, 1999
- 7) Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, et al: Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy* 35: 690-694, 2003
- 8) 矢作直久, 藤城光弘, 小俣政男・他: 手技の解説 フレックスナイフを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD). *臨消内科* 19(11): 1559-1564, 2004
- 9) Saito Y, Fujii T, Kondo H, et al: Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy* 33(8): 682-686, 2001
- 10) Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al: Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006 May 8 [Epub ahead of print]
- 11) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al: Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: A cases series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 66(5): 966-973, 2007 Nov, Epub 2007 May 24.
- 12) 佐野 寧, 傅 光義, 加藤茂治・他: 【いわゆる LST 非顆粒型をめぐって】 IIc と LST 非顆粒型の相違点と類似点 Laterally spreading tumor (LST) non-granular type の臨床・分子病理学的特徴. IIc 型大腸腫瘍との比較. *早期大腸癌* 4(4): 357-366, 2000
- 13) 尾田 恭: 表面型大腸腫瘍にみられる“偽足様所見”の診断学的, 腫瘍生物学的検討. *Gastroenterological Endoscopy* 38(12): 2815-2825, 1996
- 14) Uraoka T, Fujii T, Saito Y, et al: Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 61(6): 736-740, 2005
- 15) Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al: Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 36(7): 638-639, 2004
- 16) Yamasaki M, Kume K, Yoshikawa I, et al: A novel method of endoscopic submucosal dissection with blunt abrasion by submucosal injection of sodium carboxymethylcellulose: an animal preliminary study. *Gastrointest Endosc* 64: 958-965, 2006
- 17) 細川浩一, 吉田茂昭: 早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術. *癌と化療* 25: 476, 1988
- 18) 小野裕之, 後藤田卓志, 近藤 仁・他: IT ナイフを用いた EMR—適応拡大の工夫. *消内視鏡* 11: 675, 1999
- 19) 後藤田卓志, 小野裕之, 小田一郎・他. 胃 EMR の適応拡大: 大きさからみて一組織学的検索の重要性と一括切除の必要性: IT ナイフを含めた検討. *胃と腸* 37: 1145-1154, 2002
- 20) 小山恒男, 菊池勇一, 島谷茂樹・他: 【胃粘膜内癌 EMR の適応拡大と限界】胃 EMR の適応拡大 大きさからみて 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): 1155-1161, 2002
- 21) Kodashima S, Fujishiro M, Yahagi N, et al: Endoscopic submucosal dissection using flexknife. *J Clin Gastroenterol* 40(5): 378-384, 2006
- 22) 矢作直久, 藤城光弘, 小俣政男・他: 手技の解説 フレックスナイフを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD). *臨消内科* 19(11): 1559-1564, 2004
- 23) Sano Y, Fu KI, Saito Y, et al: A newly developed bipolar-current needle-knife for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Endoscopy* 38 Suppl 5: E95, 2006
- 24) Yamazaki K, Saito Y, Fukuzawa M: Endoscopic submucosal dissection of a large laterally spreading tumor in the rectum is a minimally invasive treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(1): e5-6, 2008
- 25) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al: A pilot study to assess safety and efficacy of carbon dioxide in-

- sufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection under conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 65(3): 537-542, 2007
- 26) Saito Y, Emura F, Matsuda T, et al: A New Sinker-Assisted Endoscopic Submucosal Dissection Method for Colorectal Tumors. *Gastrointest Endosc* 62(2): 297-301, 2005
- 27) 豊永高史, 西野栄世, 廣岡大司: 送水機能付きシヨートニードルナイフ (FlushKnifeTM) の開発. *消内視鏡* 17(12): 2167-2174, 2005
- 28) 矢野智則, 山本博徳, 喜多宏人・他: 【大腸の治療内視鏡 最近の進歩】内視鏡機器と治療 ダブルバルーン内視鏡の大腸治療への応用. *臨消内科* 20(13): 1803-1808, 2005
- 29) Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *Journal of Gastroenterology* 39(6): 534-543, 2004
- 30) Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, et al: Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 33: 1036-1041, 2001
- 31) Ono A, Fujii T, Saito Y, et al: Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device. *Gastrointest Endosc* 57(4): 583-587, 2003
- 32) Mashimo Y, Matsuda T, Uraoka T, et al: Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. *J Gastroenterol Hepatol* 23(2): 218-221, 2008
- 33) Taku K, Sano Y, Fu KI, et al: Iatrogenic perforation at therapeutic colonoscopy: should the endoscopist attempt closure using endoclips or transfer immediately to surgery? *Endoscopy* 38(4): 428, 2006
- 34) Saito Y, Takisawa H, Suzuki H, et al: Endoscopic Submucosal Dissection of Recurrent or Residual Superficial Esophageal Cancer after Chemoradiotherapy. *Gastrointest Endosc* 67(2): 355-359, 2008