

図2 XELOX+ベバシズマブ (アバスチン®) の投与方法

初の1~2コースで副作用マネジメントができるならどちらで開始してもいいし、最初の副作用マネジメント（患者が嫌がって化学療法を継続できない）が不安でイリノテカンを150mg/m²で開始することに躊躇する場合はFOLFOXで開始するとよい。消化器外科医が行うなら、初期のトラブルが少ないFOLFOXやXELOXで始めるのが無難と考えている。アレルギーが起こってもイリノテカンという二の矢が残っている。FOLFOXは縮小効果の出現が早く、6コースでほとんどの効果がみられる。逆の見方をすると、6~8コース行っても縮小効果がみられなかったら、今後縮小する可能性は低いと考えられる。

注射を経口に

FOLFOXやFOLFIRIはポート埋め込みとポンプを自宅に持ち帰って2日間治療する必要がある。持続のFUが経口剤に代わるとポンプを自宅に持ち帰る必要がなくなり、患者が楽になるだけでなく、薬剤数が減るので病院の薬剤でポンプ溶解の時間が短縮される、医師のオーダーが簡単になる、外来化学療法室での確認や点滴交換が簡単になるなど、多くの利点がある。経口剤の欠点として、患者が薬を自己管理しなければならないことがあるが、選択肢が増えることは朗報である。

XELOXはFOLFOXと同等

FOLFOXのFU部分を経口剤のカペシタビン（ゼ

ローダ®）に置き換えたXELOXが一次治療でFOLFOXとPFSやOSで同等であることが大規模試験で示された⁶⁾。メタ解析では、XELOXはFOLFOXと比較して奏効率でやや劣るものの、PFSやOSでは変わらないことが示された⁷⁾。副作用ではXELOXで手足症候群が多いものの、血液毒性などはFOLFOXに多く、効果と副作用の点で経口剤に変更する利点は大きい。XELOXは一次治療としてFOLFOXにかわっていくと推測される。

XELOX+ベバシズマブの使い方

XELOX+ベバシズマブの投与レジメンを示す（図2）。3週に1回投与なので、ベバシズマブは7.5mg/kg（隔週の場合は5.0mg/kg）、オキサリプラチンは130mg/m²（隔週の場合は85mg/m²）で投与する。カペシタビンを2,000mg/m²で2週間投与し注射当日の夜から服用を開始する。カペシタビンを補助化学療法で使用する場合の投与量は2,500mg/m²であるが、XELOXで使用する場合は2,000mg/m²と少ないので間違えないようにする。オキサリプラチンの減量基準も異なる。FOLFOXのようにFUの持続投与がないのでポートもポンプも不要であるが、オキサリプラチンの末梢投与では血管痛が出ることがあるので、溶解液を500mlにする、血管痛が強い場合はポートを使用する、オキサリプラチンの用量を低くして隔週で投与するなどの対応をとる。FOLFOXからXELOXに切り替える場合は、細胞内にレポホリナートが残っているため、2時間ではカペシタビンの副作用が強くなるため

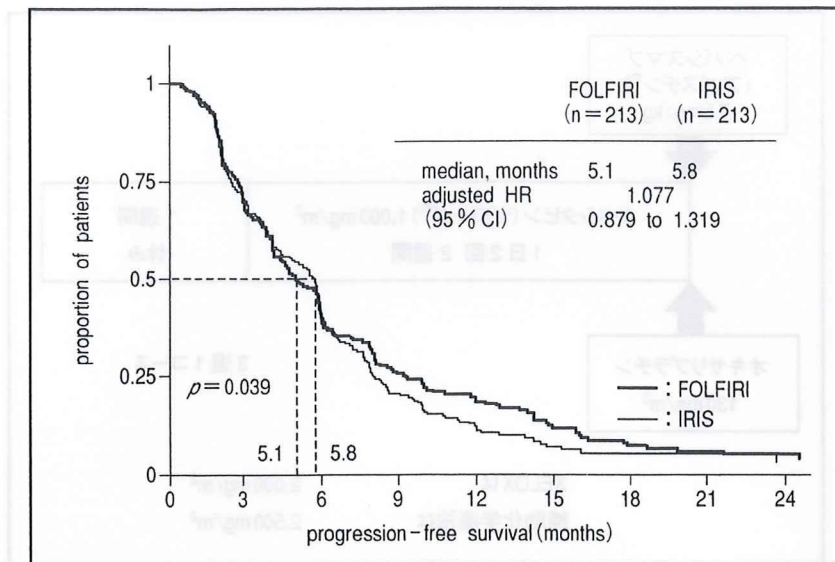


図3 FIRIS : FOLFIRI 対 IRIS PFS 比較

表1 FIRIS : FOLFIRI 対 IRIS 副作用比較

副作用	FOLFIRI (n=211)		IRIS (n=210)	
	No.	%	No.	%
好中球減少	110	52.1	76	36.2
白血球減少	33	15.6	38	18.1
貧血 (Hb 減少)	14	6.6	21	10.0
血小板減少	2	0.9	0	0.0
下痢	10	4.7	43	20.5
倦怠感	7	3.3	18	8.6
発熱性好中球減少	2	0.9	10	4.8
口内炎	1	0.5	6	2.9

CTC-AE v3.0

[K KATO ESMO2009]

に、3~4週間あけて投与する。経口剤は副作用が少ないと思いがちであるが、下痢や嘔気などの副作用対策はFOLFOXと同様に必要である。

カペシタビンの手足症候群とオキサリプラチンの神経症状の見分け方

厳密に鑑別することは困難であるが、手足症候群は目にみえる症状、神経症状は目にみえない症状として見分けるとよい。発現のピークはどちらも3カ月程度とされているが、手足症候群は1コース目から起こること、オキサリプラチンの蓄積性の神経症状は3カ月以降に起こることを知っていれば、ある程度見分けら

れる。

IRIS と FOLFIRI

セカンドラインでFOLFIRIとIRIS(イリノテカン+TS-1)を比較したFIRIS試験がESMO2009で報告され、IRISがFOLFIRIと比較して効果で劣っていないことが報告された(図3)。前治療がオキサリプラチンを使用していない場合(FUのみ)は効果がFOLFIRIより少し劣っていること、Grade3以上の副作用では、好中球減少はFOLFIRIで多いが、それ以外の発熱性好中球減少や下痢・倦怠感などはIRIS群に多いことなど、IRISはFOLFIRIより副作

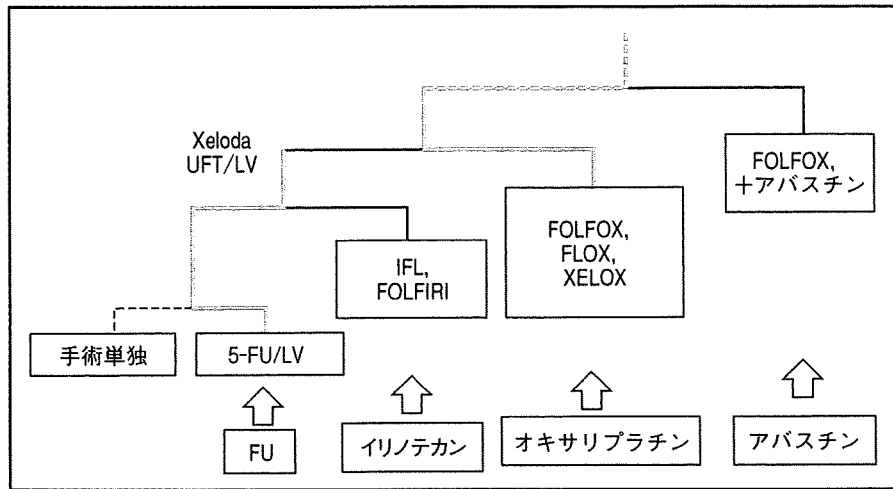


図5 結腸癌の術後補助化学療法の変遷

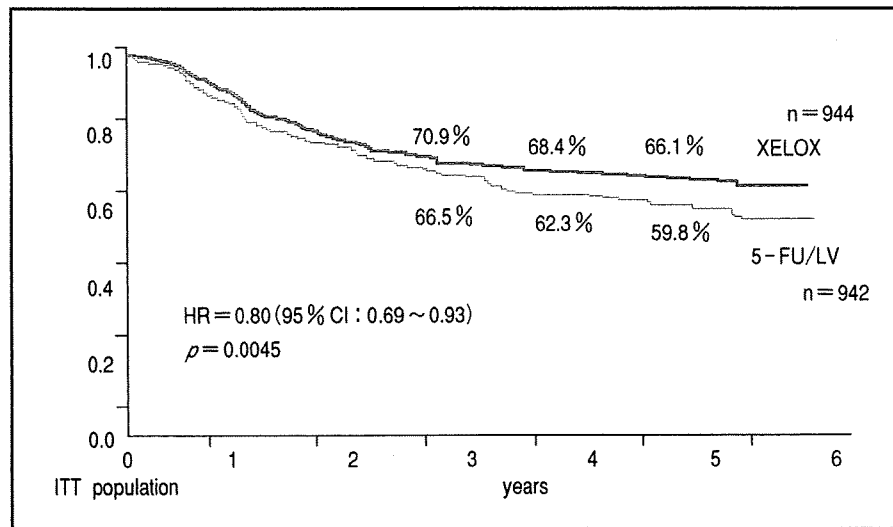


図6 NO16968 XELOX対5-FU/LV DFS

などにはセツキシマブを先に使う選択肢もある。

肝転移への応用

化学療法の効果が高まってくると、最初は切除不能と考えられた肝転移などが、化学療法により縮小して切除可能になる例が少なからず出てきた。癌が残ったままでは完全治癒は望めないが、切除できると完全治癒の可能性が出てくる。肝転移の術前化学療法にペバシマブを使用する場合、肝切除まで6～8週間あけることが推奨されている。セツキシマブは手術に影響を与える可能性が少ないので、最終投与から肝切除まで2週間あければよいと考えられる。

術前化学療法にオキサリプラチン (FOLFOX) を用いると blue liver と呼ばれる類洞障害が生じ、イリ

ノテカン (FOLFIRI) を用いると yellow liver といわれる脂肪肝炎を引き起こすことが知られている。脂肪肝炎は広範囲肝切除後の死亡がやや多いと報告されているので、術前化学療法には FOLFOX が好まれている。化学療法の期間が長ければ肝障害も増えるので、6回 (3カ月) を目安に手術を行うようにする。

肝転移のみが対象の場合、BOXER (XELOX+ペバシマブ) で78%、CRYSTAL (FOLFIRI+セツキシマブ, KRAS wild) で77.1%、CELIM (FOLFOX+セツキシマブ, KRAS wild) で81%といずれも高い奏効率を示している。肝切除に FOLFOX や FOLFIRI どちらの化学療法が最適なのか、ペバシマブやセツキシマブ (KRAS wild) どちらを上乗せするほうがよいのかについては、決まっていない。

表2 国内における進行中の第Ⅲ相比較試験術後補助化学療法

試験名	試験組織	対象	治療群	主要評価項目 症例数	登録開始 登録終了
JCOG-0205-MF	Japan Clinical Oncology Group	Stage III 結腸・直腸S状部癌	5-FU/I-LV (6カ月間) vs. UFT/LV (6カ月間)	DFS 1,100	登録終了
BRI CC 05-01 SACURA trial	神戸 TRI 東京医科歯科大学	Stage II 結腸・直腸S状部癌	手術単独 vs. UFT (12カ月間)	DFS 2,000	2006/10~ 2009/9
JFMC33	がん集学的治療 研究財団	Stage II b/III 大腸癌 (Ra, Rb を除く)	UFT/LV (6カ月間) vs. UFT/LV (18カ月間)	DFS 840	登録終了
JFMC35-C1 (ACTS-RC)	がん集学的治療 研究財団	Stage II/III 直腸癌 (Rs を除く)	UFT (12カ月間) vs. TS-1 (12カ月間)	RFS 800	2006/04~ 2014/03
ACTS-CC	神戸 TRI	Stage III 結腸・直腸S状部癌	UFT/LV (6カ月間) vs. TS-1 (6カ月間)	DFS 1,480	登録終了
JFMC37	がん集学的治療 研究財団	Stage III 結腸・直腸S状部癌	XEL (6カ月間) vs. XEL (12カ月間)	DFS 1,200	2008/09~ 2010/08
JCOG-〇〇	Japan Clinical Oncology Group	Stage III 結腸・直腸S状部癌	XEL (6カ月間) vs. TS-1 (6カ月間)	DFS	2010年?

補助化学療法

進行再発に対する化学療法は癌の進行を遅らせるだけで完全治癒はまず望めないが、補助化学療法は、数は多くないものの完全治癒を得ることができる。国内における補助化学療法のトピックスは、FOLFOX が承認されたことと、海外 (ESMO2009) で XELOX が5-FU/LV に勝ると報告されたことである。

1. 補助化学療法の変遷

補助化学療法の変遷を示す (図5)。手術単独と5-FU/LV は直接比較を行っていないが、当時よいとされていた5-FU/LEV (レバミゾール) に勝ったため、5-FU/LV 6カ月が基本となった。IFL は進行再発では5-FU/LV に勝ったが、補助化学療法では勝らなかった。経口剤カペシタピンやUFT/LV が注射の5-FU/LV と同等であることが示された。FU (注射、経口カペシタピン) にオキサリプラチンを上乗せする試験が3つ行われた。1番目はLV5FU2とFOLFOXを比較したMOSAIC試験¹⁴⁾、2番目は5-FU/LVとFLOXを比較したNSABP C-07試験で、MOSAICと同様にオキサリプラチンの上乗せ効果が認められた。3つめはESMO2009で報告された5-FU/LVとXELOXを比較するNO16968試験 (XELOXA) で

これでもオキサリプラチンの上乗せ効果が認められた (図6)。この3つの試験から、どのFUにオキサリプラチンを併用しても、生存延長効果が得られることが示された。FOLFOXにベバシズマブを上乗せしたNSABP-C08試験ではベバシズマブの上乗せ効果は有意ではなく、補助化学療法における分子標的薬の役割は、海外で行われている今後の試験結果により明らかにされると考えられる。

2. 補助化学療法におけるオキサリプラチンの減量基準

オキサリプラチンの減量は、進行再発では85mg/m²から65mg/m²へ減量するが、補助化学療法では85mg/m²から75mg/m²に減量する。このことから、補助化学療法ではオキサリプラチンを比較的高濃度で続け、神経症状が強くなれば中止するという方針で使うものと考えられる。

3. 補助化学療法の投与期間

補助化学療法の期間は6カ月とされているが、オキサリプラチンが投与された期間の平均は5カ月程度である。MOSAICではFOLFOX群に神経症状が長期に持続する例もあり、FOLFOXが本当に6カ月必要なのかという疑問に対して、海外でFOLFOX6カ月と3カ月を比較する試験 (IDEA; International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) が

表3 海外で進行中の補助化学療法試験

試験	症例数	対象	レジメン
AVANT	3,450	high-risk Stage II/III colon	FOLFOX4 FOLFOX4+ベバシズマブ XELOX+ベバシズマブ
NSABP C-08	2,632	Stage II/III colon	FOLFOX6±ベバシズマブ
E5202	3,610	Stage II colon	FOLFOX6±ベバシズマブ
QUASAR-2	2,240	high-risk Stage II/III colon	Xeloda±ベバシズマブ
XELOXA N016968	1,886	Stage III colon	XELOX vs 5-FU/LV (Mayo or RPMI)
N0147	2,300	Stage III colon	FOLFOX±セツキシマブ
PETACC-8	2,000	Stage III colon	FOLFOX4±セツキシマブ
IDEA	10,000?	Stage III colon	FOLFOX3カ月 vs 6カ月

赤字：結果が発表された試験，青字：分子標的薬

10,000例規模で開始されている。この試験結果により、FOLFOXの補助化学療法の至適期間が明らかにされるであろう。

海外ではFOLFOXに分子標的薬を上乗せする試験が行われているのに対して、国内ではFOLFOXの補助化学療法が承認されていなかったため、経口剤の種類を比較した非劣性試験や経口剤の投与期間を変えた試験が行われている。国内と海外の主な補助化学療法Ⅲ相試験の一覧を示す(表2, 3)。

4. オキサリプラチンで生存延長効果が期待できる対象

補助化学療法に関しては、日本と海外で結腸癌 Stage IIIの成績が少し異なるため、海外の Stage IIIで有効だからといって国内の Stage IIIにも有効とはいえないという問題が存在する。海外での結腸は、腹膜反転部より上を指すので、日本の上部直腸、直腸S状部も含まれる点が異なる理由の1つと考えられる。MOSAIC試験において、Stage IIIではLV5FU2のみの場合6年生存率は68.7%で、オキサリプラチンを併用すると6年生存率が4.2%上昇して72.9%に改善されるが、Stage IIではオキサリプラチンを併用しても生存率は改善しないという結果であった。『大腸癌治療ガイドライン』によると、Stage IIIbでは5年生存率は60%程度であり、MOSAIC試験の Stage IIIと同様にオキサリプラチンの上乗せ効果が期待できる。Stage IIIaではS状結腸の5年生存率は80%と高いが、S状結腸以外の5年生存率は70%程度であり、オキサリプラチンの上乗せ効果が期待できる対象と考えられ

表4 大腸癌の部位別病期別5年生存率(日本)

	II	IIIa	IIIb
盲腸	81.4 (252)	69.3 (209)	59.5 (137)
上行結腸	83.7 (698)	73.9 (398)	57.3 (254)
横行結腸	82.6 (447)	70.1 (270)	60.1 (143)
下行結腸	82.8 (267)	70.9 (152)	57.8 (67)
S状結腸	84.5 (1373)	81.4 (879)	67.4 (394)
直腸S状部	79.2 (534)	71.2 (448)	58.1 (149)
上部直腸	77.7 (579)	69.5 (523)	53.7 (238)
下部直腸	75.2 (653)	60.6 (623)	43.7 (431)

【文献11】より引用

る(表4)。

5. オキサリプラチンの神経障害への対策

オキサリプラチンの神経症状を軽減させる目的で、カルシウム・マグネシウム、漢方薬(牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、抗痙攣剤(ガバペン[®]、カルバマゼピン)、麻薬(オキシコンチン[®])、などが試みられているが、現時点でエビデンスのあるものはないため、“stop and go”が唯一の対策と考えられる。現在国内でプラセボを用いて牛車腎気丸の神経症状軽減効果を確認する試験(GONE試験)が行われている。

おわりに

消化器外科医が化学療法を実施する際に参考となる

大腸癌化学療法 of 最新情報と、臨床試験の解釈について述べた。化学療法も手術と同じく、基本を知ったうえで実践から学ぶことがたくさんある。自分の経験から得られたノウハウを臨床試験などの最新情報と照らし合わせながら質の高い診療を継続されることを願っている。

文 献

- 1) Grothey, A., Hart, L. L., Rowland, K. M., Ansari, R. H., Alberts, S. R., Chowhan, N. M., Shpilsky, A. and Hochster, H. S. : Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC) : Final results of the phase III CONcePT trial. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 180s, 2008 (suppl. abstr 4010).
- 2) Tournigand, C., Cervantes, A., Figer, A., Lledo, G., Flesch, M., Buyse, M., Mineur, L., Carola, E., Etienne, P. L., Rivera, F., Chirivella, I., Perez-Staub, N., Louvet, C., André, T., Tabah-Fisch, I. and de Gramont, A. : OPTIMOX1 : A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer : A GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 24 : 394~400, 2006.
- 3) Chibaudel, B., Maindrault-Goebel, F., Lledo, G., Mineur, L., André, T., Bennamoun, M., Mabro, M., Artru, P., Carola, E., Flesch, M., Dupuis, O., Colin, P., Larsen, A. K., Afchain, P., Tournigand, C., Louvet, C. and de Gramont, A. : Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? : The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 4344, 2009. [Epub ahead of print]
- 4) Tournigand, C., André, T., Achille, E., Lledo, G., Flesch, M., Mery-Mignard, D., Quinaux, E., Couteau, C., Buyse, M., Ganem, G., Landi, B., Colin, P., Louvet, C. and de Gramont, A. : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : A randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 229~237, 2004.
- 5) Grothey, A., Sargent, D., Goldberg, R. M. and Schmoll, H. J. : Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 1209~1214, 2004.
- 6) Cassidy, J., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T. S., Rivera, F., Couture, F., Sirzén, F. and Saltz, L. : Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 2006~2012, 2008.
- 7) Arkenau, H. T., Arnold, D., Cassidy, J., Diaz-Rubio, E., Douillard, J. Y., Hochster, H., Martoni, A., Grothey, A., Hinke, A., Schmiegel, W., Schmoll, H. J. and Porschen, R. : Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer : A pooled analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 5910~5917, 2008.
- 8) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R. and Kabbinavar, F. : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350 : 2335~2342, 2004.
- 9) Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T. S., Rivera, F., Couture, F., Sirzén, F. and Cassidy, J. : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : A randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 2013~2019, 2008.
- 10) National Comprehensive Cancer Network : Clinical Practice Guideline in Oncology-V3. 2009, Colon Cancer. <http://www.nccn.org/>
- 11) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン (医師用 2009年版), 金原出版, 東京, 2009.
- 12) Jonker, D. J., O'Callaghan, C. J., Karapetis, C. S., Zalberg, J. R., Tu, D., Au, H. J., Berry, S. R., Krahn, M., Price, T., Simes, R. J., Tebbutt, N. C., van Hazel, G., Wierzbicki, R., Langer, C. and Moore, M. J. : Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357 : 2040~2048, 2007.
- 13) Karapetis, C. S., Khambata-Ford, S., Jonker, D. J., O'Callaghan, C. J., Tu, D., Tebbutt, N. C., Simes, R. J., Chalchal, H., Shapiro, J. D., Robitaille, S., Price, T. J., Shepherd, L., Au, H. J., Langer, C. and Moore, M. J. : K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 359 : 1757~1765, 2008.
- 14) André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., Bonetti, A., Clingan, P., Bridgewater, J., Rivera, F. and de Gramont, A. : Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 3109~3116, 2009.

Long-term outcome after laparoscopic wedge resection for early gastric cancer

Isao Nozaki · Yoshirou Kubo · Akira Kurita · Minoru Tanada · Nobuji Yokoyama · Wataru Takiyama · Shigemitsu Takashima

Received: 24 April 2007 / Accepted: 24 January 2008 / Published online: 25 March 2008
© Springer Science+Business Media, LLC 2008

Abstract

Background Laparoscopic wedge resection (LWR) can be applied for the management of early gastric cancer without the risk of lymph node metastasis. Although LWR for early gastric cancer is one of the minimally invasive procedures, its radicality in cancer therapy is controversial. This study aimed to evaluate the long-term outcomes after LWR.

Methods Data on 43 consecutive cases of LWR performed for preoperatively diagnosed mucosal gastric cancer were analyzed retrospectively in terms of long-term outcomes.

Results No postoperative deaths occurred after LWR. Histologically, resected specimens showed submucosal invasion in 11 cases (26%) and positive surgical margins for cancer in 4 cases (9%). Three patients (7%) showed local recurrence near the staple line, and one patient (2%) died due to the local recurrence, but no lesional lymph node or distant recurrence occurred. The overall 5-year survival rate was 88%. The gastric remnant after LWR developed metachronous multiple gastric cancer in five cases (12%).

Conclusions The findings show a relatively high incidence of positive surgical margin, local recurrence, and

gastric remnant cancer after LWR. Although LWR can be performed for properly selected patients, periodic postoperative endoscopic examination is necessary to detect metachronous multiple gastric cancer and local recurrences.

Keywords Laparoscopic wedge resection · Early gastric cancer · Long-term outcome

Local resection for early gastric cancer was first reported by Kitaoka et al. [1] in 1984. Laparoscopic wedge resection (LWR) is a procedure based on local resection [2]. This minimally invasive technique can be applied for the management of early gastric cancer without the risk of lymph node metastasis. However, because of the recent technical advances in endoscopic mucosal resection (EMR) and laparoscopically assisted distal gastrectomy (LADG) for early gastric cancer, the use of LWR for these lesions has gradually decreased. As a popular procedure for local resection of these lesions, EMR was introduced by some pioneer endoscopists in about 1978 [3, 4].

Compared with EMR, LWR offers the advantage of sufficient surgical margins, giving this method wider indications [5]. On the other hand, LADG, first performed by Kitano et al. [6] in 1991, was developed to treat early gastric cancer with the risk for lymph node metastasis. The advantage of LWR over LADG for the management of early gastric cancer without the risk of lymph node metastasis is that it preserves gastric function, maintaining a high quality of life without postgastrectomy syndromes such as dumping syndrome. However, the problem discouraging a wider application of LWR is the lack of long-term follow-up data. Although the procedure and long-term outcomes after EMR

I. Nozaki · Y. Kubo · A. Kurita (✉) · M. Tanada · S. Takashima
Department of Surgery, Shikoku Cancer Center,
160 Kou Minami-umemoto, Matsuyama 791-0280, Japan
e-mail: akurita@shikoku-cc.go.jp

N. Yokoyama
Department of Surgery, St. Mary's Hospital, Himeji, Japan

W. Takiyama
Department of Surgery, Asa City Hospital, Hiroshima, Japan

[3, 7] and LADG [8, 9] have been well studied, there are few reports on the long-term outcome after LWR [10–12].

In this study, we show short- and long-term follow-up data after LWR for 43 consecutive cases. Then we review our LWR experience with early gastric cancer to evaluate whether this local treatment was clinically safe and curative for cancer therapy.

Materials and methods

From January 1994 to December 1998, we surgically managed 397 cases of histologically proven early gastric cancer at Shikoku Cancer Center. The LWR procedure was performed for 43 (11%) of 397 patients.

The indications for LWR are (1) early gastric cancer within mucosal layer infiltration that does not invade the submucosal layer, with the depth of tumor invasion is confirmed by endoscopy or endoscopic ultrasound assessments, (2) no regional lymph node or distant metastasis confirmed by computed tomography (CT) scan, (3) lesion smaller than 2.1 cm for any type of cancer, and (4) lesion smaller than 6.1 cm only for elevated lesions of the intestinal type.

Lymph node dissection was not performed intraoperatively because the aforementioned lesions were verified as seldom showing lymph node metastasis [3, 4]. The LWR techniques by the lesion-lifting method have already been described [2]. We used preoperative endoscopic clipping around tumors to determine the resection line and confirmed intraoperatively that all the clips were in the resected specimen. If the resected specimen showed positive macroscopic surgical margins, the operation was converted to open surgery for additional resection.

Histologic examination was performed to determine tumor size, histologic type (intestinal or diffused), surgical margin, vertical invasion, and venous and lymphatic invasion. The clinicopathologic definition was based on the classification of the Japanese Gastric Cancer Association [13]. The patients had no adjuvant chemotherapy and were followed up by chest x-ray, ultrasound, or CT scan every 6 months and by endoscopic examination at 1-year intervals to detect a recurrent tumor or new lesions in the gastric remnant.

The StatView program, version 5 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) was used for all statistical analysis. The overall survival was calculated by the Kaplan-Meier method and analyzed by the log-rank test.

Results

As shown in Table 1 LWR was attempted for 43 patients (13 women and 30 men) with a median age of 64 years.

Intraoperatively, the median operating time was 145 min (range, 60–315), and the estimated median blood loss was 40 g (range, 15–540 g). Four cases (9%) were converted to open surgery because the resected specimen showed positive macroscopic surgical margins. No postoperative death occurred, but there were six cases (14%) of postoperative complications (2 cases of wound infection and 4 cases of antral stenosis). All tumors in the four cases of antral stenosis were located in the lower third of the stomach. One of the four cases required distal gastrectomy due to the persistent gastric stasis. A regular diet was resumed at a median of 3 days (range, 2–6 days), and the median hospital stay was 12 days (range, 5–52 days). Clinicohistologic characteristics of the cases are shown in Table 1.

Histologically, the resected specimens were 0.5 to 6.0 cm in size. In 11 cases (26%), submucosal invasion had occurred, and 4 cases had microscopically positive surgical margins (9%). One case showed venous invasion (2%). Histologic examinations led to additional local resection

Table 1 Clinicohistologic characteristics^a

Sex	Male	30 (70)
	Female	13 (30)
Age (years)	Median (range)	64 (40–91)
Location (1)	U	5 (12)
	M	27 (63)
	L	11 (25)
Location (2)	Ant	7 (16)
	Post	11 (26)
	Gre	4 (9)
	Les	21 (49)
Macroscopic type	Elevated	11 (26)
	Depressed	32 (74)
Tumor size (cm)	Median (range)	1.6 (0.5–6.0)
Histology	Intestinal type	29 (67)
	Diffused type	14 (33)
Vertical invasion	Mu	32 (74)
	SM1	7 (16)
	SM2	4 (10)
Surgical margin	Negative	39 (91)
	Positive	4 (9)
Venous invasion	Negative	42 (98)
	Positive	1 (2)
Lymphatic invasion	Negative	43 (100)
	Positive	0 (0)

U, upper third of the stomach; M, middle third of the stomach; L, lower third of the stomach; Ant, anterior wall; Post, posterior wall; Gre, greater curvature; Les, lesser curvature; Mu, Mucosal invasion; SM1, minute invasion to submucosal layer; SM2, massive invasion to submucosal layer

^a Values in parentheses are % unless indicated otherwise

for two patients whose microscopic surgical margin was positive (Table 2). A negative surgical margin was confirmed by histologic examination of the additionally resected specimen in both of these cases. The remaining two patients with a positive surgical margin did not undergo the additional resection because of old age (91 years) and synchronous advanced cancer other than gastric cancer, respectively.

In the long-term outcome analysis, the median follow-up period for all the patients was 80 months. In this study, there was no lesional lymph node or distant recurrence. However, three patients (7%) showed local recurrence near the staple line. One of these (2%) was the patient with a positive surgical margin who did not undergo the additional resection because of old age (Table 2). This patient subsequently died due to local recurrence. The remaining two local recurrences were experienced by patients who had additional resection for the positive surgical margins (Table 2). At this writing, these two patients are still alive without recurrence.

Two patients died of cancers other than gastric cancer, and four patients died of a non-malignancy-related disease. The overall 5-year survival rate was 88% by the Kaplan-Meier method (Fig. 1). The gastric remnant after LWR developed metachronous multiple gastric cancers in five cases (12%). To treat the remnant gastric cancer, distal or total gastrectomy was performed for three cases, and two patients underwent EMR. The cumulative 5-year prevalence rate of metachronous multiple gastric cancer after LWR was estimated to be 14% by the Kaplan-Meier method (Fig. 2).

Discussion

In this study, we performed open partial gastrectomy (distal or proximal) for 320 cases of histologically proven early gastric cancer. Histologic examination in these cases showed no positive surgical margin (0%), which was significantly lower than in cases of LWR (9%) according to chi-square testing (data not shown). We also had no local recurrence after the partial gastrectomy (0%), which was significantly different from that seen after LWR (7%) according to chi-square testing (data not shown). Finally, the cumulative 5-year prevalence rate for metachronous multiple gastric cancers after partial gastrectomy was estimated to be 3%, which again was significantly lower than after LWR (14%) according to the log-rank test (data not shown).

Although the comparison between LWR and partial gastrectomy was a retrospective analysis and not a prospective, randomized trial, our results indicate that tumors removed by LWR are prone to having positive surgical

Table 2 Cases of positive surgical margin and local recurrence

Case	Age/ Sex	Location	Size (mm)	Macro	Histologic	Vertical invasion	Lymphatic invasion	Venous invasion	Treatment for positive margin	Local recurrence (interval from LWR)	Treatment for Local recurrence	Outcome (interval from LWR)
1	63/F	L-Ant	16	Depressed	Intestinal	M	(-)	(-)	Local resection	Yes (8 mo)	Local resection	Alive (123 mo)
2	83/M	M-Les	30	Elevated	Intestinal	M	(-)	(-)	Local resection	yes ^a (46 mo)	Total gastrectomy	Alive (73 mo)
3	64/M	M-Les	60	Elevated	Intestinal	SM1	(-)	(-)	Not performed	No	NA	Died ^b (9 mo)
4	91/M	M-Les	45	Elevated	Intestinal	SM2	(-)	(-)	Not performed	Yes (30 mo)	Not performed	Died ^c (36 mo)

LWR, laparoscopic wedge resection; Macro, macroscopic; L, lower third of the stomach; Ant, anterior wall; M, middle third of the stomach; Les, lesser curvature; SM1, minute invasion to submucosal layer; NA, not available; SM2, massive invasion to submucosal layer

^a Metachronous gastric remnant cancer was detected with local recurrence simultaneously.

^b Due to synchronous advanced cancer other than gastric cancer

^c Due to the local recurrence

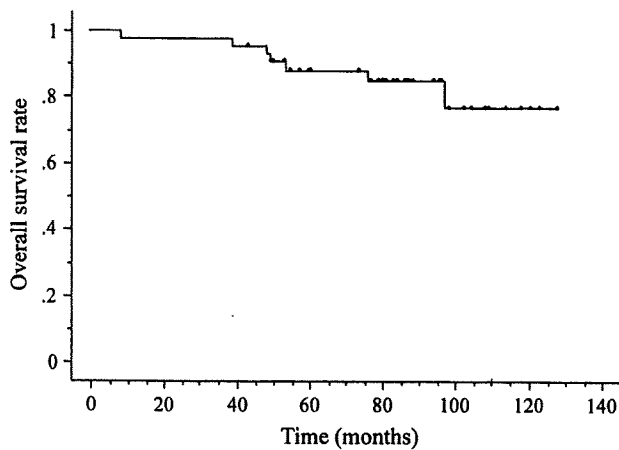


Fig. 1 Overall survival curve by the Kaplan-Meier method after laparoscopic wedge resection (LWR) for early gastric cancer. The median follow-up period for all cases was 80 months. The 5-year overall survival rate was estimated at 88%

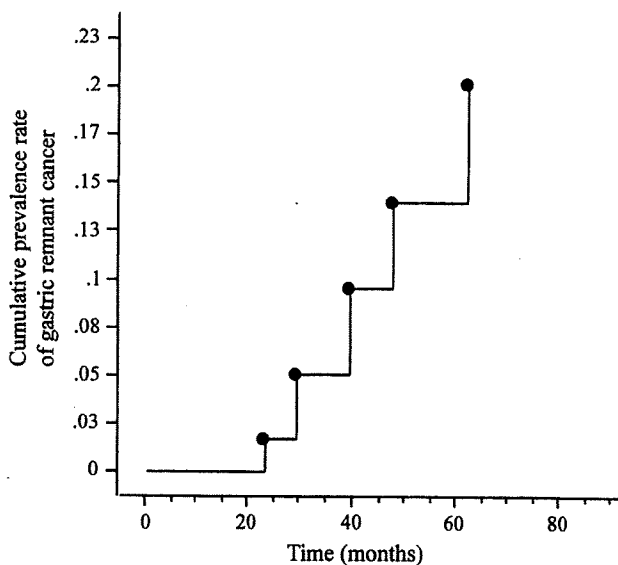


Fig. 2 Kaplan-Meier estimates for the cumulative prevalence of gastric remnant cancer after laparoscopic wedge resection (LWR). The cumulative 5-year prevalence was estimated at 14%. Data on 35 cases managed by postoperative endoscopic examinations at our hospital with a follow-up period longer than 1 year after LWR were analyzed

margins, local recurrence near the staple line, and a gastric remnant with a background mucosa of metachronous multiple gastric cancers. However, the overall 5-year survival rate after partial gastrectomy (93%) is not significantly different from that obtained after LWR (88%) according to the log-rank test (data not shown).

No distant or lesional lymph node recurrence took place in this study. This suggests that the concept of LWR for early gastric cancer without the risk of lymph node metastasis was correct. If the surgical margin is negative, LWR is comparable with partial gastrectomy for these

cases in terms of radicality for cancer therapy. There have been several reports about long-term outcome including local recurrence after LWR for early gastric cancer. Kobayashi et al. [10] treated 11 cases of early gastric cancer with LWR, observing no local recurrence and two cases of metachronous multiple gastric cancers. Hiki et al. [12] reported 16 cases of early gastric cancer removed by LWR, with no recurrence during a 60-month follow-up period. Ludwig et al. [11] managed 12 cases using LWR for early gastric cancer and did not observe any recurrence over 77 months postoperatively.

This reported absence of local recurrence after LWR for early gastric cancer differs from our results. One of the reasons for this difference is that we performed LWR for all tumors on any lesion. In contrast, the cited studies used LWR only for anterior wall or greater curvature lesions and laparoscopic intragastric resection for posterior or lesser curvature lesions [10, 11]. Laparoscopic intragastric resection is a procedure based on local resection for the treatment of mucosal gastric tumor [14]. This method is suitable for the removal of posterior or lesser curvature gastric lesions with adequate surgical margins. In our study, three of four tumors that showed positive microscopic surgical margin were located on the lesser curvature (Table 2). Posterior or lesser curvature lesions are difficult to resect using endoscopic linear staplers in LWR because access and traction are limited. Forcing the removal of lesser curvature gastric lesions by LWR may result in a positive microscopic surgical margin.

The other possible explanation is the size of the tumor. Our indication of tumor size for LWR was less than 2.1 cm for any type of cancer or less than 6.1 cm only for elevated lesions of the intestinal type. In contrast, the indication for LWR in the cited studies was less than 2.5 or 3 cm even for the intestinal type [10, 11]. In our study, we used preoperative endoscopic clipping around tumors to determine the resection line and confirmed intraoperatively that all the clips were in the resected specimen. Despite this method, the cases with one tumor 3 cm in size and those with two tumors larger than 4 cm showed a positive microscopic surgical margin (Table 2). In terms of surgical margin, large lesions (>3 cm) may be a contraindication for LWR. This probably happens because the resection margin should be parallel to the circular edge of the tumor. However, the actual resection line by linear staplers was linear. Therefore, preoperative endoscopic clipping may not be sufficient for the removal of a large tumor. The use of intraoperative frozen section should be taken into consideration to confirm the microscopic surgical margin.

Kobayashi et al. [10] reported two cases of antral stenosis after local resection. In our study, when linear staplers were used to remove tumors in the antral area, the direction of the resection line was set at a right angle to the

longitudinal axis of the stomach to avoid antral stenosis. This was followed by flexible endoscopic intraoperative observation to confirm that no intraluminal narrowing was seen. Despite these precautions, we had four cases of antral stenosis, all of which were tumors located in the lower third of the stomach. Moreover, one of the four patients had to undergo partial gastrectomy due to persistent gastric stasis. This complication probably resulted from gastric wall thickening in the antral area due to postoperative swelling or injury to the branch of the nerve of Latarjet on the lesser curvature associated with antral motion. Lesions in the lower third of the stomach may not be an indication for LWR due to the high incidence of this complication.

A better solution for these contraindications for LWR, such as the large tumors and the difficult tumor locations, is to use LADG. Because of the recent technical advances in LADG for early gastric cancer, the reported long-term outcomes are comparable with those for open partial gastrectomy [8, 9]. On the other hand, a new technique of EMR, termed endoscopic submucosal dissection (ESD), has been developed in Japan. The ESD procedure removes mucosal lesions by the dissection of the submucosal layer under the lesion using endoscopic knives [15]. This allows the en bloc resection of larger lesions. The ESD procedure is not necessarily limited by lesion size, and it is predicted to replace conventional surgery for certain stages of early gastric cancer without the risk of lymph node metastasis [7]. The tumors that had been indicated for LWR can be managed currently using ESD.

Between these two advanced technologies, the indications for LWR have gradually decreased. In fact, recent studies show that the incidence of LADG is increasing, whereas that of LWR is decreasing [16–18]. However, LWR may have a comeback for the management of early gastric cancer with the risk of lymph node metastasis when used in combination with sentinel node navigation surgery. The feasibility of the sentinel node concept is currently under study [18].

In conclusion, although LWR can be performed for properly selected patients, extreme care must be taken with the surgical margin when LWR is performed for large tumors and posterior or lesser curvature tumors. Moreover, periodic postoperative endoscopic examination is necessary to detect metachronous multiple gastric cancers and local recurrences.

References

1. Kitaoka H, Yoshikawa K, Hirota T, Itabashi M (1984) Surgical treatment of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 14:283–293
2. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, Kubota T, Kim YI, Kitajima M (1999) Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 23:187–192, discussion 192–183
3. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K (1993) Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 25:445–450
4. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, Noguchi Y (1994) Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 26:352–358
5. Ohgami M, Otani Y, Kitajima M (1997) Laparoscopic surgery for early gastric cancer: its advantage and pitfall. *Gan To Kagaku Ryoho* 24:532–537
6. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K (1994) Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 4:146–148
7. Gotoda T (2007) Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 10:1–11
8. Kitano S, Shiraishi N, Kakisako K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y (2002) Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy (LADG) for cancer: our 10 years' experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12:204–207
9. Ikenaga N, Nishihara K, Iwashita T, Suehara N, Mitsuyama S (2006) Long-term quality of life after laparoscopically assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 16:119–123
10. Kobayashi T, Kazui T, Kimura T (2003) Surgical local resection for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 13:299–303
11. Ludwig K, Klautke G, Bernhard J, Weiner R (2005) Minimally invasive and local treatment for mucosal early gastric cancer. *Surg Endosc* 19:1362–1366
12. Hiki Y, Sakuramoto S, Katada N, Shimao H (2000) Combined laparoscopic–endoscopic procedure in stomach carcinoma. *Chirurg* 71:1193–1201
13. Japanese Gastric Cancer A. (1998) Japanese classification of gastric carcinoma: 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1:10–24
14. Ohashi S (1995) Laparoscopic intraluminal (intra-gastric) surgery for early gastric cancer: a new concept in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 9:169–171
15. Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, Yokota T (1999) A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 50:560–563
16. Kitano S, Shiraishi N (2004) Current status of laparoscopic gastrectomy for cancer in Japan. *Surg Endosc* 18:182–185
17. Shimizu S, Noshiro H, Nagai E, Uchiyama A, Tanaka M (2003) Laparoscopic gastric surgery in a Japanese institution: analysis of the initial 100 procedures. *J Am Coll Surg* 197:372–378
18. Kitagawa Y, Kitano S, Kubota T, Kumai K, Otani Y, Saikawa Y, Yoshida M, Kitajima M (2005) Minimally invasive surgery for gastric cancer: toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric Cancer* 8:103–110

Endocytoscopy: 技術概説

井上 晴 洋 Haruhiro Inoue	加賀まこと Makoto Kaga	南 ひとみ Hitomi Minami	菅谷 聡 Satoshi Sugaya
佐藤 嘉高 Yoshitaka Sato	浜谷 茂治** Shigeharu Hamatani	塩川 章 Akira Shiokawa	工藤 進英* Shin-ei Kudo

key words: 超・拡大内視鏡, endomicroscopy, endocytoscopy

I. 背景：市販の拡大内視鏡と、新しく開発された超・拡大内視鏡

1990年ごろより、80~160倍の拡大能を有する拡大内視鏡が登場し、大腸においてピットパターン診断が表在病変の性状、および深達度診断に有効であることがKudoらにより報告された¹⁾。

一方、重層扁平上皮に覆われている食道では、腺管開口部(ピット)にあたるものは観察されず、扁平上皮乳頭内における毛細血管のパターン診断(intraepithelial papillary capillary loop: IPCLの診断)が病変の質的診断に重要であることが判明した^{2,3)}。さらに、胃でも demarcation line の認識、および異常微小血管の出現が重要であることが報告⁴⁾されている。

一般的に、上部消化管用の拡大内視鏡は、80倍前後の拡大能を有しており、“ピットパターン”や“表層の微小血管網”^{2~4)}の変化を鮮明に捉えることができる。日常臨床において、その有用性は高いものであることが判明した。

このような一連の流れのなかで、内視鏡でも、細胞診のように癌細胞そのものを観察できないか?!と考えた。そこで、オリンパス社との産学協同研究と

して、約500~1,000倍の超・拡大内視鏡の開発を試みた。

その結果、これまでに、以下の2つの方法による内視鏡器材が開発された。1つはレーザー共焦点顕微鏡を応用したEndomicroscopyであり、もう一つは接触型の光学レンズ系を用いたEndocytoscopyである。このEndocytoscopyは、多施設共同提案である。いずれの機種でも生きた癌細胞と核の観察に成功している。

II. Endocytoscopy開発までの歴史

1. 超・拡大内視鏡の歴史

筆者らは、生体内細胞観察を目的として、下記の研究を行ってきたが、このような考え方は、先人らによりこれまでも試みられてきた。今を遡ること40年以上前に山形ら⁵⁾、1990年代前半には丹羽⁶⁾によって検討されている。その後、生体内細胞観察の夢は以下のような研究に引き継がれる。

2. レーザー共焦点顕微鏡系

筆者らは、レーザー共焦点顕微鏡を用いて細胞観察を行おうとするプロジェクトを1996年より産学協同研究として、オリンパス社と開始した。その際、

In vivo cellular-level imaging using ultra-high magnifying endoscopy: Incorporated-type endocytoscopy and ECA classification

* 昭和大学横浜市北部病院消化器センター ** 同 病理科

〒224-8503 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1

生体染色は薬剤性ショックなどの報告⁷⁾があることから望ましくなからうと判断し、無染色での細胞レベルの超・拡大観察像の獲得を目指した。

周知のごとく、生体組織は多量の水分を含んでおり、そのような組織に対して解像度の高い観察方法として、レーザー共焦点顕微鏡を選択した。しかし、レーザー共焦点顕微鏡は、元来、蛍光観察を目的として作製された顕微鏡であるために、無染色では獲得された画像は、当初の詳細な検討を行うには到らなかった。その後、改良を重ねて、レーザー光の反射光を計測する方法に変更することで、無染色での細胞レベルの画像の獲得に成功した⁸⁾。この方法を発展させる形で、カテーテル型のプローブの作製に取りかかった。

マイクロマシンの技術を適用することで⁹⁾、カテーテル型のプローブの作製が行われ、実際に細胞レベルでの画像獲得がリアルタイムに組織を傷つけることなく可能となった。これが現在のEndomicroscopyである。これにより、口腔内、食道、胃、大腸の生きた細胞を無染色で観察することに成功している^{10,11)}。

このレーザー共焦点顕微鏡を用いる方法は、対象となる組織には全く染色を行わず、生きた細胞の画像を得ることに最大の特徴がある。このEndomicroscopyでは、食道扁平上皮癌や胃の未分化型癌では、細胞質と核の輝度の逆転現象が起こることが判明した。すなわち、正常細胞では細胞質は低輝度、核は高輝度に描出されるのに対して、癌細胞では腫大した核は低輝度に、細胞質は高輝度に描出され、両者間で輝度の逆転現象がみられた。また、大腸では、正常では核は基底側に偏在しており認識されることが多いが、腺腫では核が細胞質の中央にみられることが多く、さらに癌においては、細胞内において核の極性の乱れを呈していく様子が観察された^{10,11)}。ほぼ同時期に同様の原理による取り組みをOpti-scan社も独自に行っている。

Opti-scan社の場合は、レーザー共焦点顕微鏡のシステムを大腸内視鏡本体に組み込んで一体化したものの(カテーテル型ではなく)を開発している。そして、フルオレスセインの静脈注射による鮮明な画像の獲

得に成功している^{12,13)}。また、蛍光色素アクラフラビンを組織表面に散布することで、画像表面構造の明瞭な描出に成功している。しかしながら、Opti-scanでは細胞核は描出されておらず、異型度診断の重要な指標となる核異型の診断は不能であった。

3. Contact endoscopy系

1980年にHamouにより、婦人科領域で、硬性鏡(Karl-Storz社)を用いて細胞を直接みようとする試みがあり、contact endoscopy(接触型内視鏡)として報告されている¹⁴⁾。このcontact endoscopyを背景として、1982年にTadaraはオリンパス社と共同で、レンズの切り替え式(ターレットを回転させる)で光学レンズ系の倍率をおよそ170倍まで上げた拡大内視鏡(接触型のファイバースコープ)を開発し、大腸粘膜の観察を試みた¹⁵⁾。メチレンブルー染色により、細胞およびピットの超拡大観察が可能であることが報告されている。

しかしながら、ファイバースコープの時代であり、ビデオスコープに比べて供覧が難しいことなどから、一般的普及には到らなかった。その後、Andreaらは、耳鼻咽喉頭頸部領域で、細胞観察の報告を行っている¹⁶⁾。近年、大植が、Karl-Storz社製の硬性鏡を用いて、大腸癌の観察を行い、再びcontact endoscopyを再評価させた¹⁷⁾。さらに、熊谷も同じKarl-Storz社製の硬性鏡や通常の光学顕微鏡を用いて、食道扁平上皮細胞における*ex vivo*での細胞レベルでの観察を報告している¹⁸⁾。

そこで、消化管上皮の生体内での観察を目的として、外径3.4 mm径のカテーテル型の超拡大内視鏡(Endocytoscopy, プロトタイプ;オリンパス社)の開発が、大植、熊谷、井上(筆者ら)の共同提案のもと進められた¹⁹⁾。

Endocytoscopyは、光学レンズ系による接触型拡大内視鏡であり、画質および画像獲得の再現性の高さは優れており、現在の病理診断学のgold standardの一つである生検材料の組織診、あるいは細胞診の画像に匹敵するものと期待される^{20,21)}。しかし、Endocytoscopyによる観察において、無染色では血球のみの観察にとどまり、細胞や核の観察のためには、メチレンブルーなどの生体染色を必要とする。メチレ

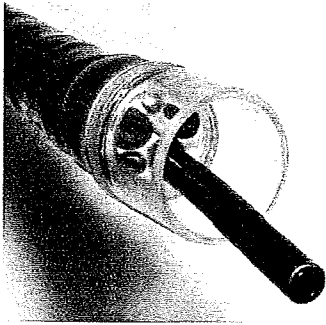
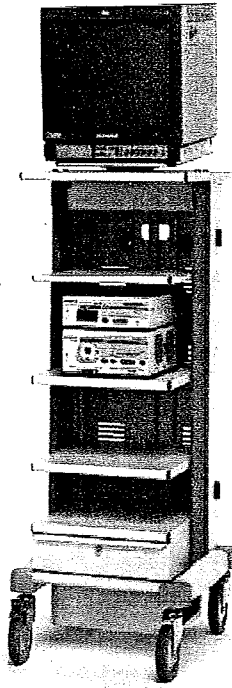


図1 プローブタイプの endocytoscope

本体は GIF-1T (生検鉗子口 3.4 mm) を使用する。その生検鉗子口から、プローブタイプのエンドサイトを出して、組織に接触させる。



23に詳述したので参照されたい。

Ⅲ. 一体型 endocytoscope の開発

プローブタイプ(図1)は、通常内視鏡で観た標的部にプローブ型 endocytoscope を接触させて、あたかも生検鉗子を用いるように、超・拡大内視鏡像を得るのが目的であった。しかし、1) 2台の内視鏡プロセッサを必要とすること、2) プローブを挿入した状態で染色液を散布できない、3) プローブを固定するためには GIF-1T に透明キャップを着けなければならない、などの問題点を有していた。

そこで、一体型 endocytoscope の開発を行った。一体型 endocytoscope (二眼タイプ)(図2)は、「通常の拡大内視鏡のシステム」と「endocytoscope システム」の2つの機能を1本のスコープに搭載しており、前述の1)~3)の問題点を一気に解決した²⁴⁾。

二眼タイプの登場により、endocytoscope の使用は極めて容易となったが、二眼タイプの問題点は、強いてあげれば、4) 通常観察部位と endocytoscope による観察部位に 5 mm 程度のズレが生じるため、endocytoscope を粘膜に接触させるときに用手的に位置の補正が必要なこと、5) 2つのシステムを1本のスコープに搭載しているために、スコープの外径が太くなることであった。

ンブルーによる生体染色には、光照射による染色体障害の可能性があり、将来的には、無染色の手法の開発が望まれる²²⁾。

2つのシステム、そして Opti-scan との比較は文献

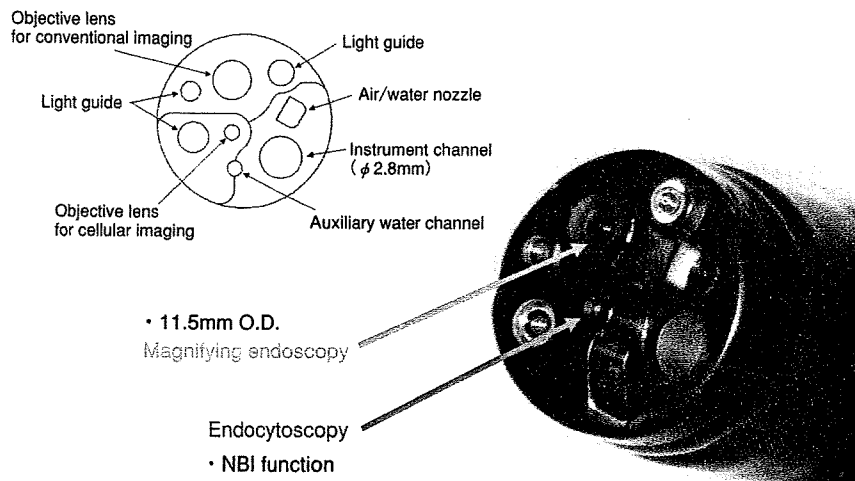


図2 一体型 endocytoscope, 二眼タイプ

GIF-Q260 をベースとして、Q240 と同様の 80 倍までの拡大機能をもたせたスコープを Mother scope としている。そのレンズとは別に、エンドサイト 450 倍の機能をもつレンズを搭載している。

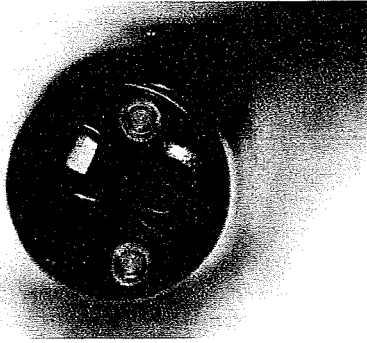


図3 一体型endocytoscope, 一眼レフタイプ
一眼レフタイプでは, 通常観察から拡大観察, エンドサイト観察までを, 1個のレンズで行う。通常のカメラの一眼レフと同様である。一眼レフタイプの場合, 先端の形状は, 通常観察用のスコープと全く同様である。

この問題点4), 5)を解決するために開発されたのが, 「一眼レフタイプのendocytoscope」(図3)である。

この新しいスコープでは, 1)~5)の問題点がすべて解決された。先端部外径も二眼タイプの11.6 mmから, 一眼レフでは10.7 mmと細径化された。通常の内視鏡観察で標的部位を見据えたら, そのまま引き続きNBI拡大観察を行い, そしてレンズを粘膜に接触させることで同じ部位の超・拡大観察(細胞観察)が可能である。

IV. CM二重染色の開発とECA分類

1. 「メチレンブルー単染色」から, 「クリスタルバイオレット・メチレンブルー二重染色」へ

これまで, エンドサイトは, 「メチレンブルー単染色」による細胞観察が行われてきた。確かに食道扁平上皮では「メチレンブルー単染色」でも, 細胞および細胞核の描出が可能であり, ECA分類による内視鏡的組織異型度診断も可能であった(図4)。しかし,

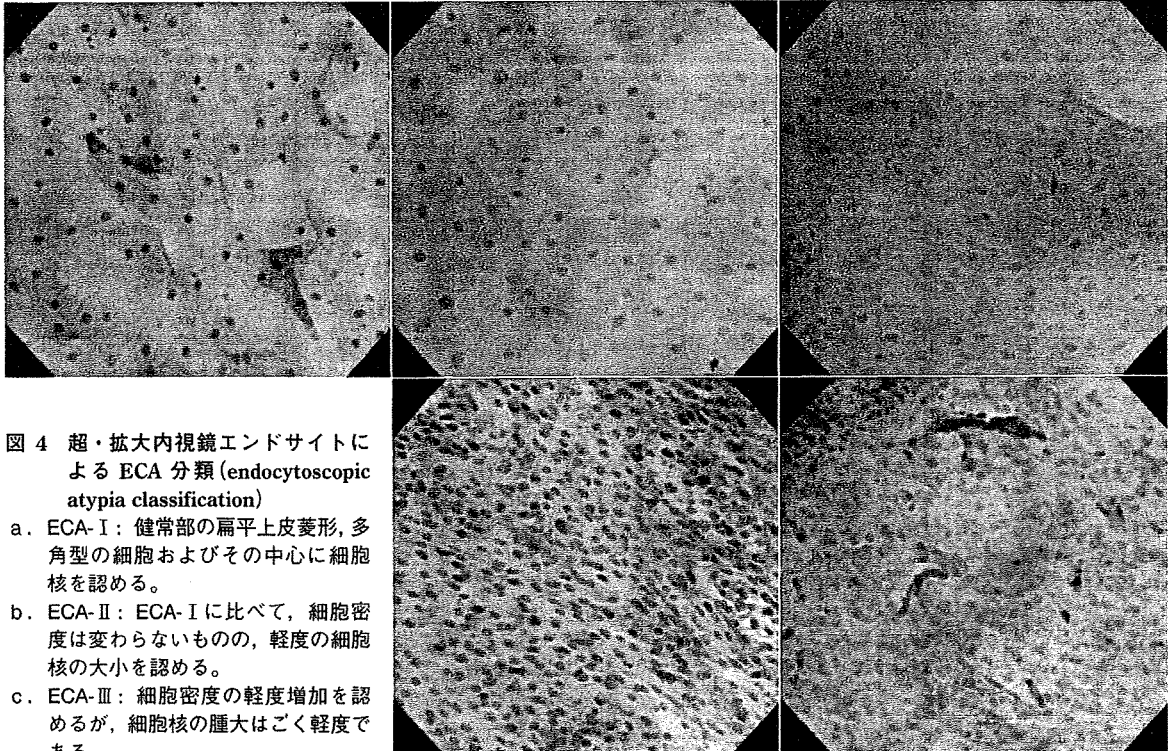


図4 超・拡大内視鏡エンドサイトによるECA分類 (endocytoscopic atypia classification)

- a. ECA-I: 健常部の扁平上皮菱形, 多角型の細胞およびその中心に細胞核を認める。
- b. ECA-II: ECA-Iに比べて, 細胞密度は変わらないものの, 軽度の細胞核の大小を認める。
- c. ECA-III: 細胞密度の軽度増加を認めるが, 細胞核の腫大はごく軽度である。
- d. ECA-IV: 細胞密度の高度増加を認めるが, 細胞核の腫大は軽度である。
- e. ECA-V: 細胞密度の高度増加を認め, かつ細胞核の腫大も高度であり, 大小不同の核を認める。

いずれの画像も, 一体型endocytoscope(オリンパス社)による450倍の画像である。ECA分類はendocytoscopyによる内視鏡所見分類であり, 病理分類ではないことを確認しておきたい。

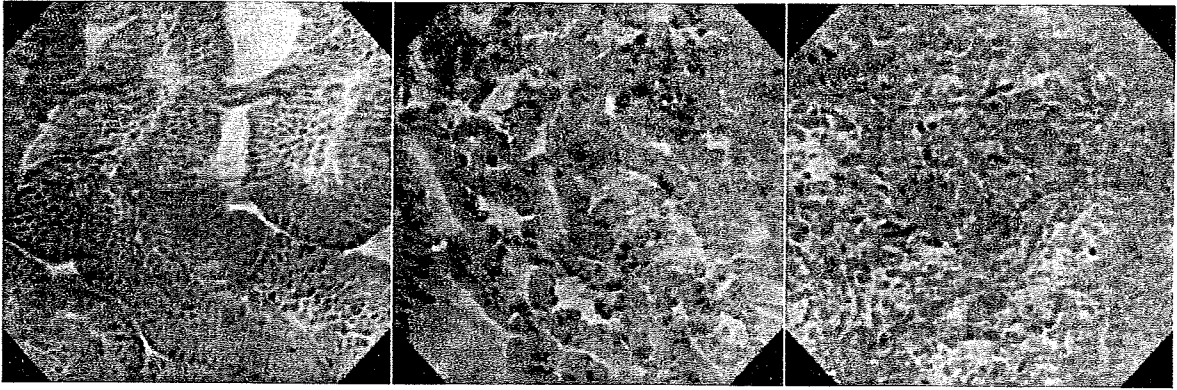


図 5 擬似ヘマトキシリン・エオジン染色

- a. ECA-I: 異型を伴わない背景粘膜 b. ECA-V (tub1): 分化型腺癌のendocytoscopy像
c. ECA-V (por): 低分化腺癌のendocytoscopy像

ながら、胃粘膜ではメチレンブルー単染色では良好な画像は得られなかった。各種の染色法の検討により、「CM(クリスタルバイオレット・メチレンブルー)二重染色」により、擬似ヘマトキシリン・エオジン染色ともいえる画像の獲得が可能となった(図5)。

これらの染色法により、扁平上皮および腺上皮における内視鏡的異型度診断が可能となり、食道・胃ではECA分類(endocytoscopic atypia classification)として、5段階評価を行っている²⁴⁾。すなわち、胃グループ分類やパバニコロウ分類に準じて、ECA-IIIであれば慎重な経過観察を行い、ECA-IV, VであればEMR/ESDによる治療を行っている。大きい病変であれば、従来法で生検を採り組織学的判定を行えばいいが、10 mm以下の小病変では、生検を採ると病変の大半が破壊されることと、そのような病変には安全にEMRが行えることから、まずは通常あるいは通常拡大観察で悪性を疑った場合にendocytoscopyを施行したうえで、ECA-IV, Vであればtotal biopsyとしてのEMR/ESDを施行している。

おわりに

超・拡大内視鏡endocytoscopyの開発により、生体内での細胞や核の観察が可能な時代に突入した。Endocytoscopyでは、ECA分類による5段階での内視鏡的異型度診断が可能である。

文 献

1. Kudo S, Tamura S, Nakajima T et al: Depressed type of colorectal cancer. *Endoscopy* 27: 54-57, 1995
2. Inoue H, Honda T, Yoshida T et al: Ultra-high magnification endoscopy of the normal esophageal mucosa. *Dig Endosc* 8: 134-138, 1996
3. Inoue H, Honda T, Nagai K et al: Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma *in situ* of the esophagus. *Dig Endosc* 9: 16-18, 1997
4. Yao K, Oishi T, Matsui T et al: Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 56: 279-284, 2002
5. 山形敬一, 三浦清美: 内視鏡検査に対するテレビジョンならびに体空顕微鏡の応用について. *日消病誌* 60: 909-918, 1963
6. 丹羽寛文: 直腸立体拡大観察と色素法—炎症性腸疾患について. *臨牀消化器内科* 7: 275-278, 1992
7. Lawrence AY: Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 93: 611-617, 1986
8. Inoue H, Igari T, Nishikage T et al: A novel method of virtual histopathology using laser-scanning confocal microscopy *in vitro* untreated fresh specimens from the gastrointestinal mucosa. *Endoscopy* 32: 439-443, 2000
9. Dickensheets DL, Kino GS: Micromachined scanning confocal optical microscope. *Opt Lett* 21: 764-767, 1996
10. Inoue H, Cho Y, Satodate H et al: Development of virtual histology and virtual biopsy using laser scanning confocal microscopy. *Scand J Gastroenterol* 38: 37-39, 2003
11. Sakashita M, Inoue H, Kashida H et al: Virtual histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. *Endoscopy* 35: 1-6, 2003
12. Delaney PM, Harris MR, King RG: Fibre-optic laser scanning confocal microscope suitable for fluorescence imaging. *Applied Optics* 33: 573-577, 1994

13. Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al: Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasia and colorectal cancer *in vivo*. *Gastroenterology* **127**: 706-713, 2004
14. Hamou J: Microhysteroscopy. *Acta Endoscopica* **10**: 415-422, 1980
15. Tada M, Watanabe S, Uozumi Y et al: A new method for the ultra-magnifying observation of the colon mucosa. *Kyoto Pref Univ Med* **91**: 349-354, 1982
16. Andrea M, Dias O, Santos A: Contact Endoscopy of the Vocal cord: Normal and Pathological Patterns. *Acta Otolaryngol* **115**: 314-316, 1995
17. 大植雅之: Contact Endoscopy を用いた大腸癌の術中リアルタイム診断. 第37回日本癌治療学会総会, 岐阜, 1999
18. 熊谷洋一: Contact Endoscopy を用いた食道表在癌の観察, 色素法併用による基礎検討. 第57回日本食道学会学術集会, 2003
19. 井上晴洋, 加澤玉恵, 工藤進英: 生体内での生きた癌細胞の観察, Endo-Cytoscopy system. *医学のあゆみ* **207**: 942-943, 2003
20. Kumagai Y et al: Magnifying chromoendoscopy of the esophagus: *in vivo* pathological diagnosis using an endocytoscopy system. *Endoscopy* **36**: 590-594, 2004
21. Inoue H et al: *In vivo* observation of living cancer cells in the esophagus, stomach, and colon using catheter-type contact endoscope, "endocytoscopy system". *Gastrointest Endosc Clin N Am* **14**: 589-594, 2004
22. Olliver JR, Wild CP, Sahay P et al: Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* **362**: 373-374, 2003
23. Inoue H, Kudo S, Shiokawa A: Technology insight: Laser-scanning confocal microscopy and endocytoscopy for cellular observation of the gastrointestinal tract. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* **2**: 31-37, 2005
24. Inoue H, Sasajima K, Kaga M et al: Endoscopic *in vivo* evaluation of tissue atypia in the esophagus using a newly designed integrated endocytoscope: a pilot trial. *Endoscopy* **38**: 891-895, 2006

直腸脱に対する腹腔鏡下直腸固定術症例の直腸肛門機能

野呂 智仁 前田 耕太郎 花井 恒一 佐藤 美信
 升森 宏次 松岡 宏 勝野 秀稔 本多 克行

Key words ◆ 直腸脱, 腹腔鏡下直腸固定術, 直腸肛門内圧検査

◆要旨: [はじめに]直腸脱術後の直腸肛門機能に関する報告はほとんどない。本論文では直腸脱に対する腹腔鏡下直腸固定術前後の直腸肛門機能の変化を検討した。[対象および方法]1996~2006年までに腹腔鏡下直腸固定術(Well's法)を施行した12例を対象とし、直腸肛門内圧測定はマイクロトランスデューサー法にて施行した。術後の臨床的排便機能評価にはWexner's scoreおよび患者アンケートを用いた。[結果]腹腔鏡下直腸固定術後には、肛門管最大静止圧が有意に($P=0.048$)上昇した。その他の値は有意な変化を示さなかった。術後のWexner's scoreは有意に($P=0.037$)改善し、患者の満足度も高かった。[結語]腹腔鏡下直腸固定術後には、肛門管最大静止圧が有意に上昇し、臨床的な排便機能にも改善がみられた。

はじめに

直腸脱は肛門から直腸が翻転脱出する疾患で、直腸の固定不全や結腸の過長、直腸支持組織の異常、排便習慣の異常、腹圧の上昇、老化、医原性因子などのさまざまな要因が考えられている¹⁾。

そのため、直腸脱の治療方法は多種多様である。直腸脱の患者は、通常、慢性の肛門からの直腸の脱出により肛門機能が低下していることが多いが、肛門機能の回復に関しての報告はほとんどない。

直腸肛門内圧検査は、直腸肛門部の機能検査の中心となる検査で、肛門の括約筋機能や直腸の知覚および貯留能、直腸肛門反射などの評価が可能

である。

本論文では、直腸肛門内圧検査と臨床的な排便機能評価により直腸脱患者に対する腹腔鏡下直腸固定術前後の直腸肛門機能の変化を明らかにすることを目的とした。

対 象

対象は、1996~2006年までに当科にて完全直腸脱に腹腔鏡下直腸固定術(Well's法、後述)を施行した12例で、平均年齢は61歳(range: 37~77歳)、男女比は1:3であった。患者背景を表1に示す。

12例中、再発例は3例のみであり、その前回

*藤田保健衛生大学下部消化管外科

別刷請求先: 野呂智仁 藤田保健衛生大学下部消化管外科(〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98)

表1 対象患者の背景および結果

症例	年齢(性別)	初再発	初回手術	病悩期間(年)	病型	脱出腸管 (cm)	Wexner点数		手術の 満足度	排便 点数
							術前	術後		
症例 1)	49(F)	初発		30	完全	20	20	0	やや不満	50
症例 2)	60(F)	初発		2	完全	8	10	0	やや満足	70
症例 3)	63(M)	再発	Gant-Miwa	2	完全	5	4	0	満足	80
症例 4)	63(F)	初発		7	完全	5	20	16	やや満足	70
症例 5)	62(F)	初発		3	完全	4.5	13	5	やや満足	80
症例 6)	67(F)	初発		0.2	完全	3	1	10	満足	70
症例 7)	41(F)	初発		0.1	完全	8	0	0	満足	50
症例 8)	76(F)	初発		5	完全	7	11	0	満足	90
症例 9)	77(F)	再発	Gant-Miwa	0.5	完全	10	0	0	満足	70
症例 10)	66(M)	再発	Gant-Miwa	0.5	完全	7	5	1	やや不満	50
症例 11)	37(F)	初発		0.5	完全	6	6	0	満足	90
症例 12)	66(M)	初発		50	完全	5	3	1	やや満足	80
Mean(Range)				8.3(0.1~50)		7.4(3~20)	7.8(0~20) [#]	2.8(0~16) [#]		70.8 (50~90)

※ $p=0.037$, Wilcoxon 検定

手術はすべて Gant-Miwa 手術であった。病悩期間は、平均 8.3 年 (range : 0.1~50 年) であったが、これは [症例 1] と [症例 12] で生来の直腸脱が放置されており病悩期間の延長を認めたと思われる (表 1)。その他の症例は、数年以内に受診されている。病型は全例完全直腸脱であり、平均脱出腸管長は 7.4 cm (range : 3~20 cm) であった。

方法

直腸肛門内圧の測定方法は、マイクロトランスデューサー法にて圧測定を行った。カテーテルは、スターメディカル社製の圧カトランスデューサー P 31-10 (2 ch solid 式) を使用し、圧カテーテルの引き抜きは、スターメディカル社製の自動引き抜き器 ACP-001 (1 mm/sec) を使用した (図 1)。また、検査結果の解析には、スターメディカル社製直腸肛門解析ソフトを使用した。直腸肛門の刺激には、径 7 mm のオバタメトロバルーンカテーテルを使用した。

検査に際して、特に下剤や浣腸などの前処置は行わなかった。体位は左側臥位とし、しばらく安静にした後に検査を行った。

測定項目は、生理的肛門管長 (high pressure zone : 以下, HPZ), 肛門管最大静止圧

(maximum resting pressure : 以下, MRP), 最大随意収縮圧 (maximum squeezing pressure : 以下, MSP), 肛門管律動波 (rhythmic wave : 以下, RW), 便意発現最少量 (first sensation volume : 以下, FS), 最大耐用量 (maximum tolerable volume : 以下, MTV) を測定した。生理的肛門管長および肛門管最大静止圧は、引き抜き検査を 3 回施行し、その平均値を使用した。便意発現最少量および最大耐用量では、検査を 2 回施行し、その平均値を使用した。

これらの術前後の測定値と Wexner's score²⁾ を用いて臨床的な肛門機能を比較検討した。さらに、術後の手術に対する満足度と排便に対する点数について、患者にアンケート調査を行った。手術に対する満足度は、“満足”、“やや満足”、“やや不満”、“不満”の 4 段階とし、排便に対する点数は、満点を 100 点としてアンケートを行った。

なお、術後の直腸肛門内圧検査は、術後平均 6 か月 (range : 5~8 か月) に施行した。

各検査結果における統計学的処理は、t 検定および Wilcoxon signed-ranks 検定を用いて行い、 P 値 0.05 以下を有意差ありとした。

手術手技

筆者らが施行している腹腔鏡下直腸固定術

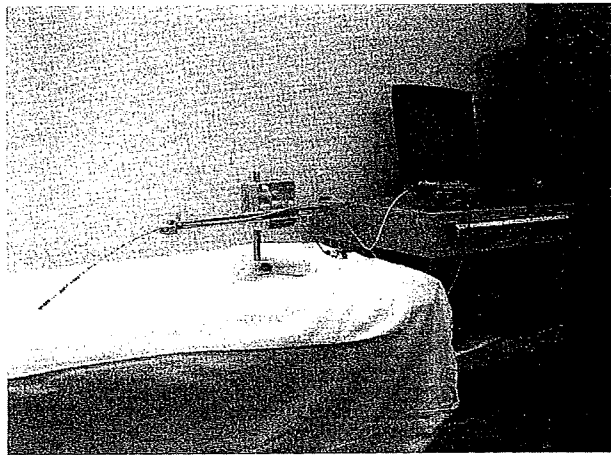
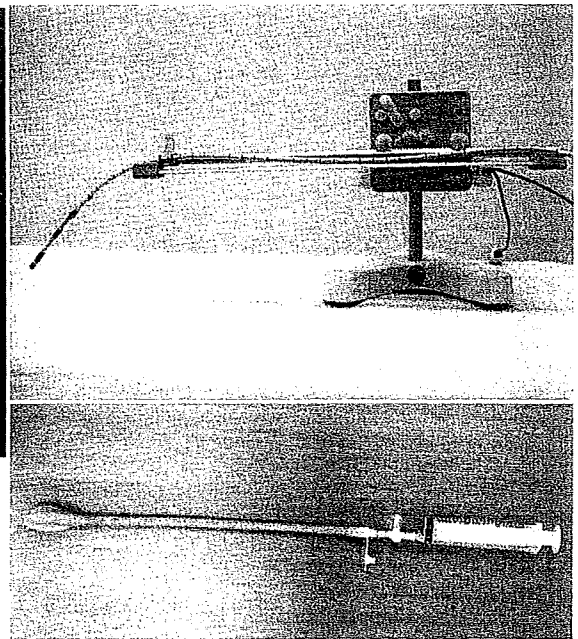


図1 直腸肛門内圧検査の測定機器

- a: 検査機器全景
- b: 2ch solid 式圧カトランスデューサーと自動引き抜き機
- c: 径7mm のオバタメトロバルーンカテーテル



a|b|c

(Well's 法) について、以下に概説する³⁾。

1. 体位

患者の体位は仰臥位とし、両手は体幹部に収納してマジックベッドを使用している。

2. 術者およびトロッカーの位置

術者は患者の右側に立ち、スコピストはその頭側に立つ。第一助手は、患者の左側に立ち、モニターは患者の股間に配置する。通常、図のように5本のトロッカーを使用している(図2)。

3. 直腸の剝離操作

まず岬角を確認し、直腸間膜右側から腹膜翻転部付近まで電気メスにて切開を行う。その際、両下腹神経の走行に注意する。両下腹神経を確認し、テロンテープにて直腸を把持しカウンタートラクションをかけながら、さらに左側および尾側に剝離を進め、直腸左側から交通させる。

背側は仙骨前間隙の層で剝離し、肛門挙筋が露出するまで剝離を行う。前壁は、精囊か子宮腔円蓋部付近まで剝離する(図3)。

4. 直腸の固定

テロンテープを用いて直腸の径を測定し、その約2/3周の長さのプロリンメッシュ[®](以下、メッシュ)を作製する。腸管軸方向の長さは6cmとする。

岬角を確認し、プロタッカー[®]にてメッシュを

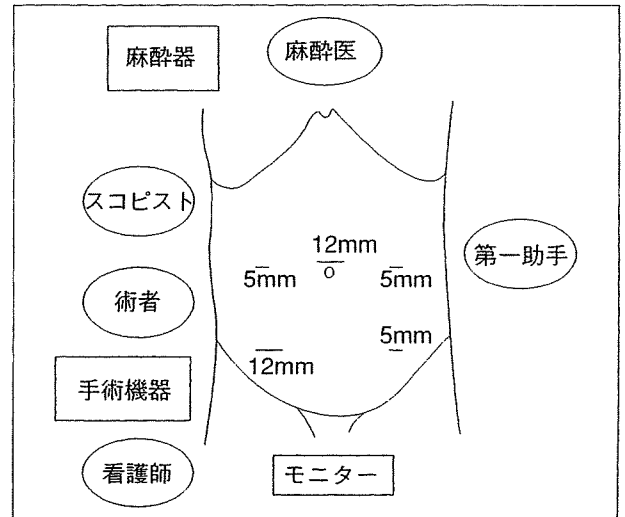


図2 術者およびトロッカーの位置

仙骨へ固定する(図4)。さらに、ヘルニアステープラー[®]にてメッシュと直腸の固定も行う。この際、直腸が直線化していることに注意し、メッシュは直腸の約2/3周程度になることを確認する。

5. 腹膜の再建

ダグラス窩を浅くし、直腸の固定を補強するために、ヘルニアステープラー[®]を用いて腹膜の再建を行う。メッシュは腹膜ですべて覆われるように固定する(図5)。