

達人の診断テクニック

拡大内視鏡を使った早期癌の深達度診断

—クリスタルバイオレット染色の適応とコツ

斎藤 豊 Yutaka Saito

ここがポイント

- ・LSTの肉眼形態亜分類を含めた通常肉眼形態を考慮したうえで、拡大内視鏡診断を行う
- ・病変から出血させないように、内視鏡挿入前に、愛護的にプロナーゼ液で洗浄する
- ・non-traumatic tube[®]を使用し、病変肛門側を固定することで、鮮明な拡大画像が得られる
- ・V型pitの詳細な判断にはクリスタルバイオレット染色が必須
- ・SM深部浸潤癌の判定には、V型pitに領域性を加味したinvasive patternが有用

はじめに

内視鏡的粘膜下層剝離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)¹⁾の登場により、病変径やnon-lifting sign(+)²⁾の病変など、従来の内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)では治療できずに外科的切除されていた腫瘍径の大きな側方発育型腫瘍(laterally spreading tumor: LST)²⁾といった病変も内視鏡的に切除できるようになってきた。大腸腫瘍の内視鏡治療においてもESDは注目され、その臨床的有用性が認識されている。

一方、内視鏡で切除できる病変の範疇が拡大し、外科治療との境界病変をESDで切除する機会も増えることになった。2010年改訂版の「大腸癌治療ガイドライン」では、切除後の病理学的検索において、

key words: invasive pattern, 側方発育型腫瘍(LST), non-traumatic tube

Endoscopic invasion depth assessment for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy: Indications and tips for crystal violet staining

国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科
[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]

垂直断端陰性例では、リンパ節転移の危険因子として「癌の組織型」「浸潤度」「脈管侵襲」「簇出」の4項目を評価することにより、追加外科切除の必要性を考慮することとなっているが、これらの因子のうち内視鏡診断により推定できるのは「浸潤度」のみである。ESDの普及に伴い、術前内視鏡診断の重要性と責任がさらに増すということを十分認識する必要がある。

深達度診断は、拡大内視鏡を用いたpit pattern観察により高精度に診断することが可能となり、これに精通することは、ESDを含めた内視鏡治療を行う場合には必須事項とされる。

本稿では、特に深達度診断の難しいLSTに焦点を絞り、深達度診断の要点を述べるとともに染色法の実際と拡大観察時のコツについて詳細に記載したい。

通常観察の要点

内視鏡観察の第一歩は通常観察であり、拡大観察を行ううえでも通常観察所見に基づいて観察することが重要である。通常観察から読み取れる所見とし

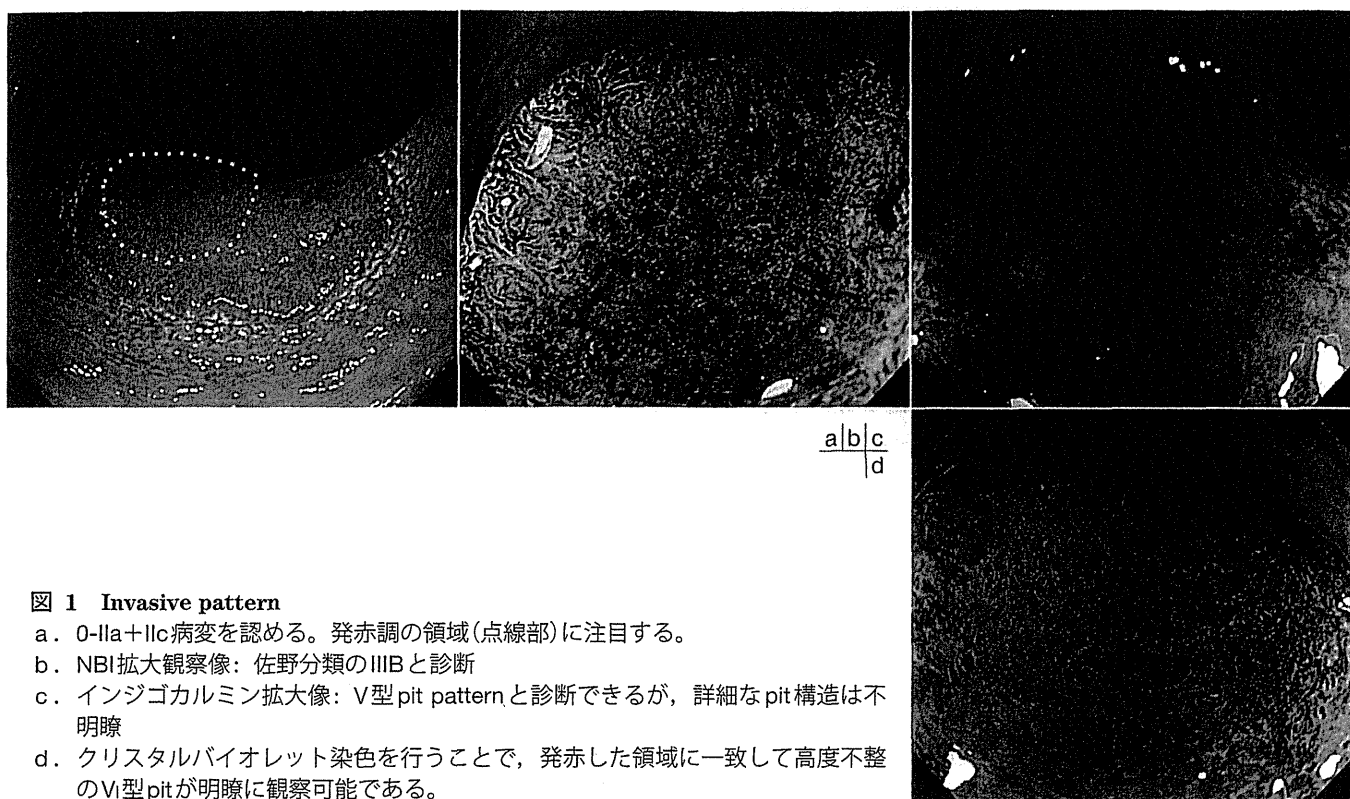


図 1 Invasive pattern

- 0-IIa+IIc病変を認める。発赤調の領域(点線部)に注目する。
- NBI拡大観察像: 佐野分類のIIIBと診断
- インジゴカルミン拡大像: V型pit patternと診断できるが, 詳細なpit構造は不明瞭
- クリスタルバイオレット染色を行うことで, 発赤した領域に一致して高度不整のVI型pitが明瞭に観察可能である。

て, 病変径, 肉眼型, 緊満感, びらん・潰瘍の有無, ひだ集中, 病変の硬さ, 陥凹またはその局面性の有無, 腫瘍増殖を加味した腫瘍辺縁の形態や粘膜下腫瘍様形態などがあげられる。以上の通常観察所見に, 拡大内視鏡所見のinvasive pattern^{3,4)}(図1)を加えて, 肉眼型別(Ip/Is/IIa)にSM深部浸潤との関連を検討した結果⁵⁾を示す。

有茎性病変(Ip)において, 単変量解析では, invasive pattern ($p < 0.0001$), くずれ ($p < 0.001$), 腫瘍径 ≥ 20 mm ($p < 0.01$), 分葉溝の消失 ($p < 0.01$), 茎の太まり ($p < 0.01$)の所見が優位にSM深部浸潤と相関を認めたものの, 多変量解析では独立した因子は抽出されなかった。

一方, 無茎性病変(Is)においては, 腫瘍径 ≥ 15 mm ($p < 0.0001$), 分葉溝の消失 ($p < 0.0001$), くずれ ($p < 0.0001$), 陥凹局面 ($p < 0.01$), invasive pattern ($p < 0.0001$)の所見が単変量解析で, さらにinvasive pattern (OR: 52.74, $p < 0.0001$)および分葉溝の消失 (OR: 5.99, $p < 0.01$)の2因子が多変量解析で優位な因子として抽出された。

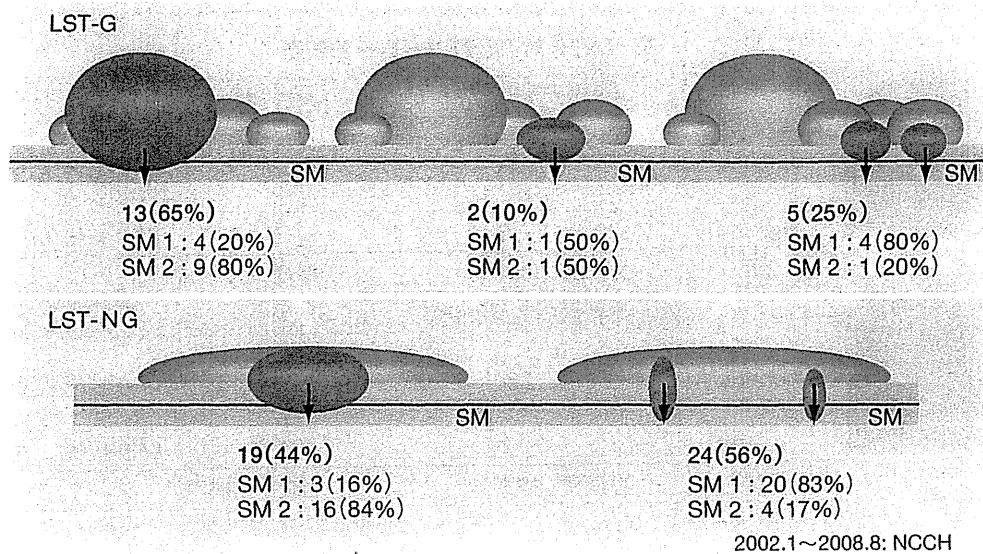
平坦隆起性病変(IIa)においては, 単変量解析にて, 緊満感 ($p < 0.0001$), ひだ集中 ($p < 0.0001$),

陥凹局面 ($p < 0.0001$), invasive pattern ($p < 0.0001$)が, 多変量解析にてinvasive pattern (OR: 209.67, $p < 0.0001$), 緊満感 (OR: 9.25, $p < 0.01$)の2因子が有意な所見として抽出された。

すなわち, Ip病変では, 多変量解析では独立した因子は抽出されず, さまざまな内視鏡所見が交絡していることが推測される。また, 形態から内視鏡治療が比較的容易であることと内視鏡診断の困難性と併せれば, 診断的治療が許容されるであろう。

一方, Is病変では, invasive patternおよび分葉溝の消失が独立した因子であり, 分葉溝の消失は, 腫瘍表面性状の通常観察による所見であることから, 拡大内視鏡診断が最も信頼できる所見であることがわかる。

IIa病変では, 単変量解析で他肉眼型では優位な因子であった腫瘍径が, 唯一SM深部浸潤と関係ないという結果であった。これはLSTなどの存在が関係していると推測され, 腫瘍径が大きくてもESDなどによる内視鏡治療の適応となりうることを示唆している。また, invasive patternに加え, 緊満感が独立した因子であったが, 緊満感は主観的な因子であるため解釈が難しく, IIa病変においても, や



a
b

図 2 SM浸潤部位の検討

a. ESDにて一括切除された20例のSM浸潤LST-Gs
b. ESDにて一括切除された43例のSM浸潤LST-NGs (文献6より引用)

はり拡大内視鏡所見が最も客観的な診断指標となる。

このように、肉眼型別にSM深部浸潤を示唆する所見、およびその解釈の方法は若干異なっており、通常肉眼形態を考慮したうえで、拡大内視鏡診断を行っていく必要がある。

肉眼形態

内視鏡治療の適応ならびにその方法を検討する際に重要なのは、前述のごとく肉眼形態の評価である。特に10 mm以上のIIaは、発育形態分類を考慮しLSTと呼ばれることも多く、内視鏡治療の主たる治療適応の範疇となる。LSTでは通常のIsやIpと異なり腫瘍径が大きく、拡大観察すべき部位を通常観察である程度あたりをつける必要があるため、主にLSTの深達度診断に焦点を絞って解説する²⁾。

1. LSTの形態分類

LST病変は、その形態から顆粒型 (granular type; LST-G) と非顆粒型 (non-granular type; LST-NG) に大別され、前者はさらに粗大結節を含む混在型 (mixed type) とほぼ均一な顆粒が集簇した均一型 (uniform type) に分類される。

LST-Gは30 mmを超えると10%のSM癌がみられ、さらに病変径の増大に伴いSM癌率は増加する。そ

れ故、30 mm以上のLST-G病変、特に粗大結節を含むmixed type病変については、慎重に病変の深達度を評価したうえで、適切な治療を選択するようにならなければならない。

一方、LST-NG病変では10 mmを超えた段階でSM癌率が高く、さらにSM微小浸潤部の評価が困難なことより、通常EMRで確実に一括切除できないと考える場合には、ESDにより一括切除することを考えるべきである^{1,2,6)}。



2. LSTのSM浸潤部位の検討(図2)

ESDにより一括切除されたLSTを用いた再検討により、以前Gutに報告したデータ²⁾と若干異なり、LST-Gでも25%で粗大結節や陥凹以外でSM浸潤が認められ(図2a)、またLST-NGでは56%もの多中心性SM浸潤を認めていた(図2b)⁶⁾。

3. LSTの肉眼型亜分類における拡大内視鏡診断能

表に示すように、LSTのpit pattern診断は、肉眼型の亜分類で診断精度が異なる。LST-Gでは、invasive patternの感度が55.6%と低い。一方、多中心性のSM微小浸潤の診断が難しいとされるLST-NGにおいては、感度/特異度とも高いことがわかる。これは隆起性病変においては、粗大結節部におけるSM深部浸潤においてもpitで診断できない病変が存在することを意味する。また、多中心性SM浸潤

表 LSTに対するPit Pattern診断能

LST-G		Adenoma・M・SM1*	SM2~**	
	Non-Inv.	275	4	98.6 % (275/279)
	Inv.	3	5	62.5 % (5/8)
	287	特異度 98.9 %	感度 55.6 %	
LST-NG		Adenoma・M・SM1*	SM2~**	
	Non-Inv.	203	2	99.0 % (203/205)
	Inv.	2	17	89.5 % (17/19)
	224	特異度 99.0 %	感度 89.5 %	

* SM1: SM軽度浸潤癌(浸潤度<1,000 μm), ** SM2~: SM高度浸潤癌(浸潤度≥1,000 μm)
(1999.1~2003.12 NCCH)

を示すLST-NGにおいてpitで診断できない浸潤は、ほとんどがSM1の浸潤であり、SM2以深の浸潤は評価できるためである^{2,6)}。

色素内視鏡

通常観察時のインジゴカルミン撒布による色素内視鏡観察所見の解釈は、深達度診断に必須事項である。すなわち、局面を有する陥凹や分葉の癒合傾向と消失、陥凹内隆起などの所見を明確に確認し、拡大観察により詳細観察すべき部位を絞り込む。

1. 拡大観察の要点

色素内視鏡には、インジゴカルミンを使用したコントラスト法とクリスタルバイオレットを用いた染色法がある。いずれも出血させないように病変を慎重に洗浄後、観察することが必要最低条件となる。したがって、早期癌を発見した場合は、挿入前に病変の詳細な観察をすることが極めて重要である。

挿入後、スコープを抜去時に観察しても、特にV型の判定が問題になるような病変では、出血によりpitの正確な判定が困難となる。また、コントラスト法によりI型~IV型pitの観察は十分できるが、深達度診断に必要なV型pitの不整の程度の解釈には不十分であり、クリスタルバイオレット染色を追加する。クリスタルバイオレット染色の際には、通常の洗浄のみでなくnon-traumatic tube[®](図3)を使用し、purotenase(プロナーゼ[®])を用いて、病変に付着した粘液を十分に除去することが重要である。

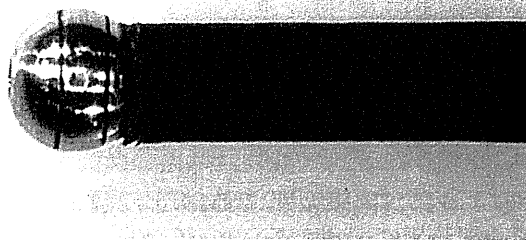


図3 non-traumatic tube[®]

2. 染色のコツ(図4)

- 1) 初めはやや薄めに染色するのがポイントである。染色時間は約1分程度で、その後、プロナーゼ[®]で再度洗浄する。
- 2) 染色が薄い場合は、再度染色を追加する。そうすることで染色が濃くなりすぎることを防ぐことができる。染色が薄い場合は、追加染色が可能であるが、濃すぎた場合に、薄くすることはできない。また、VI型高度不整の場合は染色性が低下しているため、再度の染色が必要となることもある。
- 3) 病変が正面視しにくい場合、non-traumatic tube[®](図3)を使用し、病変の手前の正常粘膜を押さえ、さらに必要であればairを若干吸引することで正面視が可能となる。吸引は、non-traumatic tube[®]が鉗子口に挿入されていても可能であるが、non-traumatic tube[®]を少し引いたほうが吸引は容易となる。non-traumatic tube[®]の先端が球形・鈍であるため出血を予防

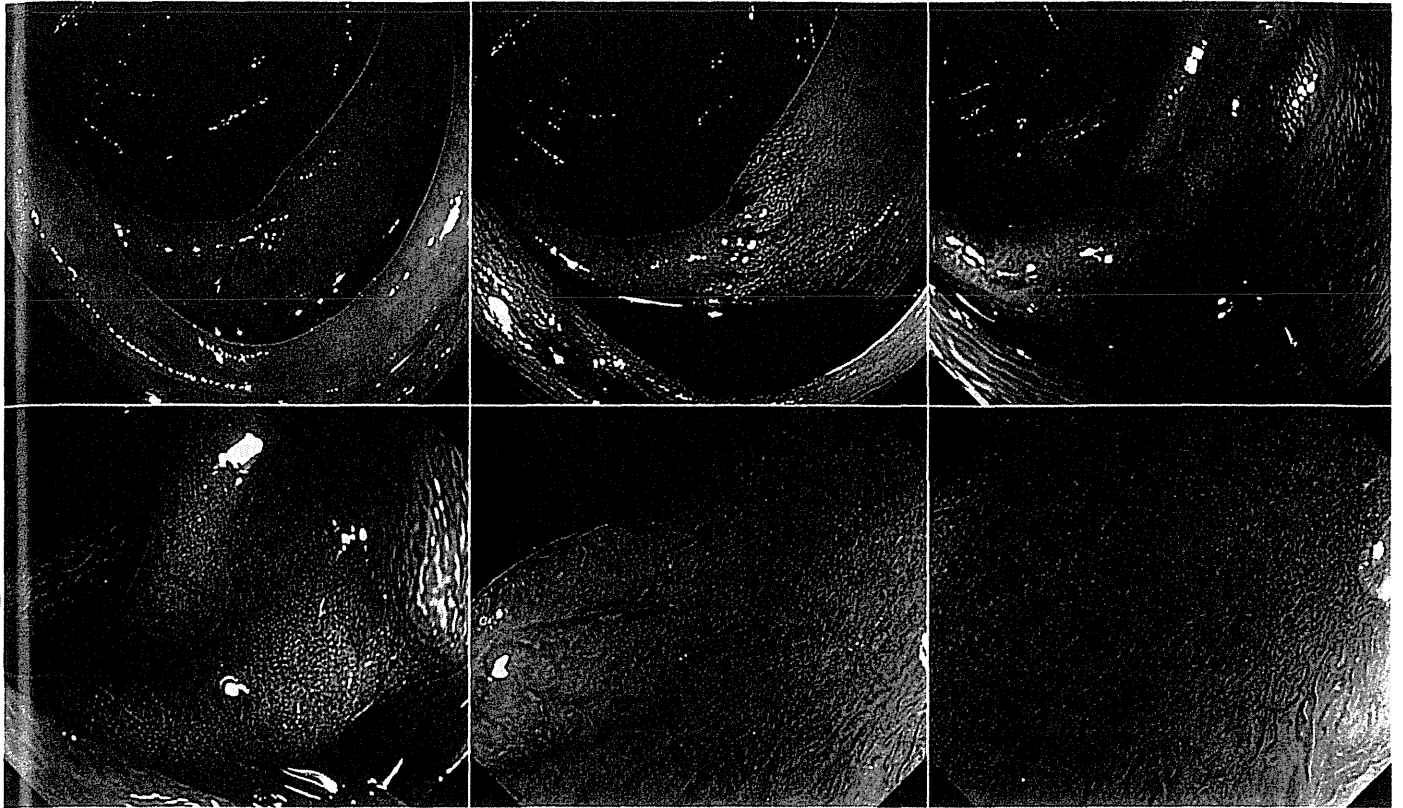


図 4 染色のコツ

- ひだの口側に一部隠れるように発赤した陥凹性病変が認識される。
- インジゴカルミン色素撒布像: 0-IIc病変と診断
- non-traumatic tube[®]で病変肛門側を慎重に押さえることで病変の全体像が視認可能である。
- non-traumatic tube[®]で病変肛門側を押さえたまま、病変に近接する。
- non-traumatic tube[®]で病変肛門側を押さえたまま、病変に近接し拡大観察を行う。
- IIIs型pitが明瞭に確認できる。

できる。

- non-traumatic tube[®]の出し入れの微調整は、可能であれば左手(薬指と小指あるいは薬指と親指)のみで行うと、右手はスコープを保持したまま、すべての操作が可能となる。この一人操作法は、いったんマスターすると、ESDやEMRの際の局注針の出し入れや、ESDデバイスの出し入れの微調整を、左手のみで可能となる。筆者は最近、この手技を、静岡がんセンター山口裕一郎医師から直伝を受けたという大竹陽介医師から学んだ。

3. V型pitの判定(invasive pattern)

深達度診断には、V型pitの解釈が重要である。V型pitはV_I型とV_N型に大別され、さらにV_I型は「境界不明瞭」「辺縁不整」「狭小化」「染色性の低下」「scratch sign」の有無により、「高度不整」と「軽度不整」に亜分類されている。これらの分類のうち、V_I

型高度不整およびV_N型pitがSM深部浸潤癌の指標に有用であると報告されている。

しかしながら、診断精度の高さについては証明されていても、高度不整と軽度不整の線引きは施設ごとにはばらつきがあり、いまもなお議論がされている。

これに対し、藤井らにより提唱された、V型pitに領域性を加味した臨床分類(invasive pattern)は、よりSM深部浸潤癌の診断について特異性を高めるものと考えられる(図1)^{3,4)}。診断精度はMatsudaらにより感度85.6%、特異度99.4%、正診率98.8%と報告されており、臨床判断をするうえで有用な方法である⁴⁾。

4. NBI拡大観察

Narrow Band Imaging (NBI) 観察は、腫瘍・非腫瘍の鑑別について有用であることは、コンセンサスがほぼ得られているが、深達度診断については、今後更なる議論が必要である。多くの検討から、その

有用性が報告されているものの、その評価因子にはばらつきがあることや、各々の因子における定義が不確定的であることなどが問題であると思われる。当施設では、佐野分類を用いているが、深達度については capillary pattern の type IIIA と type IIIB の鑑別が問題となる。定義上、type IIIA と type IIIB の鑑別には、「不整血管の密度」および「不整の程度」が問題となるが、「密度」および「不整の程度」に客観性をもって線引きすることは難しい。これらについて、更なる症例の集積・議論を積み重ね、コンセンサスを形成していくことが必要である。コンピュータを用いた自動解析の検討も客観化のためには今後が期待される分野であろう。

おわりに

拡大内視鏡を含めた内視鏡による深達度診断における染色法の実際と拡大観察時のコツを述べた。深達度診断では、病変の表面構造を詳細に観察することから、その異型の程度を推測し、さらに肉眼形態や通常観察から得られる間接的所見を総合的に考慮

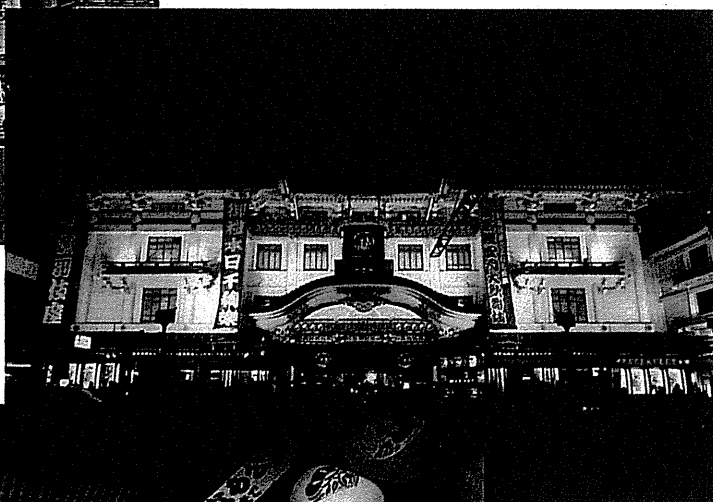
したうえで、病変全体の病理組織構築を想定することが要求され、正確な解釈には多くの経験と病理学的知識の習熟が必要である。

文献

1. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y et al: A prospective, multicenter study of 1,111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* **72** (6): 1217-1225, 2010
2. 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
3. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y et al: Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* **33** (12): 1036-1041, 2001
4. Matsuda T, Fujii T, Saito Y et al: Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* **103**: 2700-2706, 2008
5. Ikehara H, Saito Y, Matsuda T et al: Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* **25** (5): 905-912, 2010
6. 斎藤 豊, 坂本 琢, 福永周生ほか: 治療法選択からみた側方発育型大腸腫瘍 (LST) の分類と意義 ESD の立場から. *胃と腸* **45**: 1001-1010, 2010

中央区医師会雑誌

第24号



社団法人 中央区医師会

発行年月日 平成 23 年 3 月 17 日
発 行 社団法人 中央区医師会
会 長 市川 尚一
東京都中央区勝どき 1-6-7
電話 03(3531)1048
編 集 中央区医師会広報部
理 事 田中 利幸
印 刷 (株) デイグ
東京都中央区湊 2-8-7

大腸 EMR/ESD について

国立がん研究センター中央病院 消化管内視鏡科

齋藤 豊、坂本 琢、大竹陽介、
中島 健、松田尚久

I. はじめに

早期胃癌においては、腫瘍径の大きな病変に対しても一括切除を可能とする粘膜下層剥離術 (ESD) の有用性が認識され、日本国内においてはかなり普及しつつある。また海外においても、ESD の有用性は理解され、高い関心が持たれているものの、大腸に関しては、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、未だ一般化していない。

II. 大腸 ESD における適応病変の設定

EMR の適応となるいわゆる側方発育型腫瘍 (LST) ^{1,2)} ではその多くが腺腫内癌であり、必ずしも全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。当院では、内視鏡的、臨床病理的検討から、明かな Invasive pattern を認めないことを絶対条件として、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。一方 LST-NG においては、20mm を超えた時点で sm 浸潤率が約 20% あり、また約 3 割の sm 微小浸潤が術前に予測不可能であるため ESD などの一括切除術が望ましい。¹⁻³⁾

III. 大腸 ESD におけるデバイス

1. Bipolar needle knife (B ナイフ)

B ナイフはバイポーラーシステムという構造上、針状ナイフとシース先端の電極間のみで電流が流れナイフ先端から病変に対して電流が流れず、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。以上の理由から当院では、大腸 ESD における粘膜周囲切開および粘膜下層の剥離に B ナイフを主に使用している。また B ナイフの利点として、ナイフ長が調整可能であることが挙げられる。

2. Insulation-tipped knife (IT ナイフ)

IT ナイフは先端に針状メスの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、胃の ESD において安全な切開・剥離を可能とした。利点としては、先端に絶縁チップにより穿孔の危険性が理論上低い点にある。また切開 speed が早いことが特徴である。一方、欠点としては、横方向（短軸方向）の切開に弱い点が挙げられる。しかしながら、粘膜が薄く、また粘膜下層の組織の疎な大

腸においては、横方向の切開においても IT ナイフでの粘膜切開も可能である。主に粘膜下層の剥離時に blind で切開すると穿孔の危険性がある。したがって大腸で IT ナイフを使用する際は、先端アタッチメントを長めに装着し、B ナイフ[®]などの先端系ナイフで、ある程度粘膜下層の剥離を行った上で、粘膜下層を直視しながら IT ナイフを使用することが基本である。最近では、絶縁体を小型化した大腸 ESD に特化した新型 IT ナイフ (KD-Y0009) を使用することで安全・確実な ESD が可能となっており早急な市販化が待たれる。

IV. 大腸 ESD の実際

1. 高周波装置の設定

B ナイフでの周囲切開は effect3、エンドカットの 50W（エルベ社製 ICC200）で行っている。粘膜下層の剥離は B ナイフ・IT ナイフともに forced 凝固の 30W を使用している。出血に対する凝固は soft 凝固の 70W で主にオリンパス社製のコアグラスパー[®]を使用している。

2. 局注液

粘膜周囲切開に対してはグリセオール® 4) の局注で十分可能である。200cc のグリセオールに 1-2cc のインジゴカルミン、および 1cc のボスミンを混合している。粘膜下層の剥離にはヒアルロン酸が必須であり、ムコアップ® を使用している。

V. 大腸 ESD における工夫

1. CO₂ 送気

腸管内に多量の空気が注入されると被検者の腹部膨満・苦痛は大きく、また腸管内の空気が内視鏡操作の妨げとなることもある。これらの問題を解決するため 2004 年 10 月より大腸 ESD において送気に CO₂^{5,7)} を用いている。現在まで 200 例以上に CO₂ 送気を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。意識下鎮静法で行っているため、CO₂ retention の危険性は少ない。穿孔した場合に気づくのが遅れるのではないかという懸念も聞かれるが、大腸 ESD においては粘膜下層の切除面を直視しながら切開・剥離す

ることが基本であり、穿孔に気づかないということはないと考える。慢性閉塞性肺疾患、重度心疾患のある患者に対しては CO₂ retention の危険性から使用を控える必要がある。

2. 偶発症（穿孔）対策

穿孔に対する偶発症対策として前処置の強化に注意している。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。仮に穿孔した場合は、可及的速やかにクリップ縫縮を行うが、その際その後の ESD の邪魔にならぬようある程度剥離を進めてからクリップ縫縮することがポイントである。⁹⁾

VI. 今後の展望

我々の多施設大腸 ESD の治療成績の検討¹¹⁾ から、1) 大腸 ESD 総治療件数 50 件未満、2) 50mm 以上の病変に対する大腸 ESD の 2 つの因子が、穿孔などの偶発症との関連が高いとの結

論が得られた。従って、大腸 ESD の適応症例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。しかしながら日進月歩の勢いでさらに安全なデバイス、局注液などが開発されている。胃の ESD に引き続き、食道 ESD¹⁰⁾ についても保険収載が認められたことから考えても、大腸 ESD が標準化する時代も夢ではない。

文献

- 1) Saito Y, Fujii T, Kondo H, et al. Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy*. 33(8):682-6, 2001
- 2) Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* May 8 [Epub ahead of print] 2006
- 3) 斎藤 豊、浦岡俊夫、松田尚久、他. 主題 いわゆる測方発育型腫瘍の治療 - 私はこう考える. *胃と腸*. 40(13): 1827-30, 2005
- 4) Uraoka T, Fujii T, Saito Y, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc*. 61(6):736-40, 2005
- 5) Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, et al. A pilot study to assess safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection under conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 2007 Mar;65(3):537-42.
- 6) 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* 2007 Nov;66(5):966-973. Epub 2007 May 24.
- 7) 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*. 2008 Jan;6(1):e5-6.
- 8) Saito Y, Emura F, Matsuda T, et al. A new sinker-assisted endoscopic submucosal dissection for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 62(2):297-301, 2005
- 9) Saito Y, Matsuda T, Kikuchi T, Ikehara H and Uraoka T. Successful endoscopic closures of colonic perforations requiring abdominal decompression after endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for early colon cancer. *Digestive Endoscopy* 2007 July; 19(1): S34-39.
- 10) Saito Y, Takisawa H, Suzuki H, Takizawa K, Yokoi C, Nonaka S, Matsuda T, Nakanishi Y. Endoscopic Submucosal Dissection of Recurrent

or Residual Superficial Esophageal
Cancer after Chemoradiotherapy.
Gastrointest Endosc 2008
Feb;67(2):355-9.

- 11) Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y,
Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, et
al. A prospective, multicenter study
of 1111 colorectal endoscopic
submucosal dissections (with video).
Gastrointest Endosc. 2010
Dec;72(6):1217-25. Epub 2010 Oct 27.



大腸 ESD の適応と長期予後はどうか？

国立がん研究センター中央病院消化管内視鏡科 玉井尚人, 斎藤 豊, 坂本 琢



現 状

- 近年普及してきた大腸粘膜下層剥離術(ESD)により、従来の内視鏡的粘膜切除術(EMR)では治療困難であった大腸腫瘍に対しても、一括切除と正確な病理組織学的診断が可能となりつつある。
- 大腸 ESD は現状では保険収載されておらず、先進医療の位置付けであり、施行可能な施設は限定されている。

対 案

- 大腸 ESD は大腸の解剖学的特徴から技術的難易度が高く、治療時間も長いとされる。
- 一方、外科手術の低侵襲化が進んでおり、腸管切除が腹腔鏡下に施行される場合も多い。
- したがって、施設によっては、腫瘍径の大きな粘膜内病変に対して、手技の困難な ESD を長時間かけて施行するよりも、腹腔鏡補助下大腸切除術(LAC)が選択されることもある。

両者の比較

- ESD と LAC では、治療対象病変の背景(深達度)に差があることは考慮する必要があるが、比較検討では ESD は LAC に比して低侵襲であると考えられた。

展 望

- 大腸腫瘍の治療方法は、治療前の病変評価がきわめて重要である。
- 腺腫や粘膜内癌に対しては ESD が、明らかな SM 浸潤癌には LAC を含めた外科治療が適切な治療方針と考えられる。

大腸 ESD の現状

大腸 ESD の登場により、従来の内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)では治療困難であった大腸腫瘍に対しても一括切除と正確な病理組織学的診断が可能となった¹⁻³⁾。大腸粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)は技術の難易度が高いとされ、EMR に比し偶発症発生は多いと報告されているが⁴⁾、

周辺機器の改良や手技の工夫により、安全性は確立しつつある。

当院での大腸 ESD の安全性を確保するための戦略概略をまとめる。

1. 大腸 ESD 治療前

当院では大腸 ESD 施行時は基本的に前日入院のうえ、前日は流動食(低残渣)摂取のうえ、治療当日は 3l 以上のポリエチレングリコールによる前処置を行っている。十分な前処置をすることに

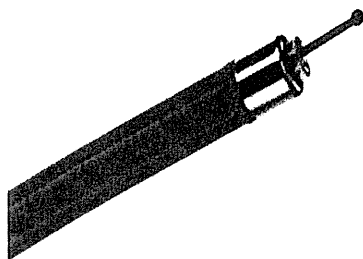


Fig. 1. ボールチップ型 B-knife
ナイフ先端とシース先端の電極間
みに電流が流れるため、穿孔の危険性
がきわめて少ない。



Fig. 2. IT ナイフ (KD-Y0009)
先端のセラミックチップを小型化し、
操作性を向上させた IT ナイフが開
発された。

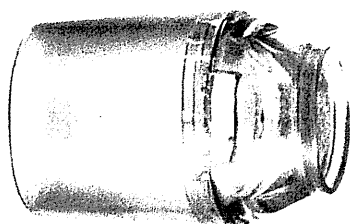


Fig. 3. ST フードショートタイプ
通常アタッチメントと比し、粘膜下層
へのもぐりこみが容易で、切開部位の
確実な視認が可能となった。

より、術中の視野確保が容易になるだけでなく、穿孔時の重篤な腹膜炎への波及防止にもつながると考えられる。

2. 大腸 ESD 周辺機器

1) **ボールチップ型 B-knife**：当院では大腸 ESD の周囲切開時・粘膜下層剥離時ともにナイフは主に、ボールチップ型 B-knife (Fig. 1) を使用している。B-knife はバイポーラシステムという性質上、電流の流れがごく一部に限局され周囲組織への影響が少なく、穿孔の危険性がきわめて低い。また、ナイフ長が 0~3 mm まで無段階で調節可能であるため、治療局面に応じた、ナイフ長の選択が可能である。

2) **IT ナイフ**：ボールチップ型 B-knife の切開剥離により、安定した治療局面に入った際、IT ナイフを (Fig. 2) 用いている。IT ナイフの特徴は先端が絶縁されているため、B knife 同様、穿孔の危険性が少ないことに加え、knife の long blade を使用することで切開速度が速いことにあるが、それだけに、慎重で繊細な操作が必要になる。現在、先端のセラミックチップを小型化し、操作性を向上させた IT ナイフを開発し、使用している。

3) **ST フードショートタイプ**：大腸 ESD において、プラインドでの切開操作は穿孔に直結する危険がある。切開する部位を確実に視認する必要があるため、先端アタッチメントの使用は欠かせないものと考えられる。当院での大腸 ESD は全例に ST フードショートタイプ (Fig. 3) を用いている。従来の ST フードと比較し、ショートタイプとし、フードの透明性を増すことおよび水切り孔を 2カ所設けることで視野が大幅に改善した。また、処置具固定用のレールを取り外すことで、IT ナイフなどのデバイスが引っかかることなく使用できるようになった。

ST フードショートタイプはその形態から、通常アタッチメントと比し粘膜下層へのもぐりこみが容易であり、粘膜下層の線維化が強い場合でも、剥離部位の確実な視認が可能である。また、視認される剥離部位に常にトラクションがかかった状

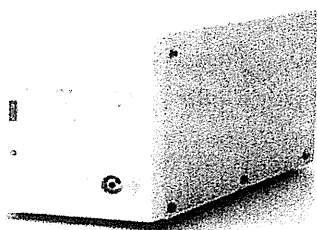


Fig. 4. CO₂送気システム
患者の負担軽減のみならず、穿孔時の重篤な合併症の予防効果も期待される。

Table 2. 大腸 ESD 標準化検討部会(案)

内視鏡的一括切除が必要な病変のうち、
1) スネアによる一括切除が困難な、
・ LST-NG, とくに pseudo-depressed type
・ V ₁ 型 pit pattern を呈する病変
・ SM 軽度浸潤癌
・ 大きな陥凹型腫瘍
・ 癌が疑われる大きな隆起性病変*
2) 粘膜下層に線維化を伴う粘膜内病変**
3) 潰瘍性大腸炎などの慢性炎症を背景とした sporadic な局在腫瘍
4) 内視鏡的切除後の局所遺残早期癌

*全体が丈高の結節集簇病変 (LST-G) も含む。

**biopsy や病変の蠕動による prolapse に起因するもの。

態となり、切開操作も容易になる。

4) CO₂送気システム：当院では大腸 ESD 時、全症例に CO₂送気システム (Fig. 4) を使用している。同システムの使用は患者の腹部膨満感の軽減のみならず、穿孔時に腹腔内への多量の空気の流入を防止することができるため、穿孔に伴う重篤な合併症の予防効果が期待される。

大腸 ESD の適応

当院における大腸 ESD の適応基準を Table 1 に示す。I s+ II a (LST-G) では粗大結節部で粘膜下層浸潤をきたす可能性が高いとされ、結節部を分断させずに切除可能な病変であれば、計画的分

Table 1. 当院における大腸 ESD の適応基準

原則 non-invasive pattern
・ I s+ II a (LST-G) > 30 mm
・ LST-NG/0- II c > 20 mm
・ non-lifting sign (+) の粘膜内病変 > 20 mm
・ EMR では切除困難な遺残再発病変

割切除術 (endoscopic piecemeal mucosal resection: EPMR) が容認される場合もある。しかし、当院での最近の検討では LST-G においても 30 mm を超えると 16% の SM 浸潤率を呈し、また全 SM 癌の 25% にて粗大結節や陥凹以外の多中心性浸潤を認め、拡大観察でも診断できない場合が多かった。以上より LST-G においても、30 mm 以上の結節混在型の病変に関しては大腸 ESD の適応としている⁵⁾。LST-NG に関しては、20 mm 以上の病変の SM 浸潤率が約 30% であり、多中心性の浸潤形式をとることが多く、また、術前の評価で SM 浸潤部位の予測が困難である。加えて 20 mm 以上の LST-NG 病変に対する EMR による確実な一括切除は困難であることが多い⁶⁾、20 mm 以上の LST-NG を大腸 ESD の適応病変としている。大腸 ESD 標準化検討部会の大腸 ESD の適応病変案を Table 2 に示すが、両適応基準に実質的な大きな差異はなく、いずれも内視鏡的一括切除が必要な病変で、スネアによる確実な一括切除が困難な病変が、適応の基本となっている。

大腸 ESD の長期予後

当院では、2004 年 1 月から 2009 年 12 月の間に 529 病変の大腸 ESD が施行され、その内、遺残再発を認めた病変は 11 例 (2.1%) であった。遺残再発の内訳は一括切除例で 1.1% (5/463)、分割切除例 (結果的) で 9.1% (6/66) であり、遺残再発は分割切除例で有意に多く認められ、ESD であっても分割切除となった症例の経過観察に十分な注意が必要である。現時点で、当院で大腸 ESD を施行した追跡可能治癒切除症例において、原病

Table 3. 大腸 ESD と LAC の比較検討

	ESD 群	LAC 群
患者数	64	56
年齢(平均)	66	63
性別(男性/女性)	31/33	31/25
病変局在		
Rectum/S-D/T-Cecum	24/16/24	16/18/19(FAP3)
平均腫瘍径(mm, 範囲)	30(10-78)	20(6-50)
深達度		
adenoma/m/sm1/sm2-	8/47/3/6	0/0/5/47(FAP3, SMT1)
平均施行時間(分, 範囲)	100(20-540)	197.5(70-417)
合併症		
合計	9(14%)	7(13%)
出血	7(11%)	0(0%)
穿孔	2(3.1%)	0(0%)
腹膜炎	—	1(1.8%)
吻合部感染	—	1(1.8%)
縫合不全	—	1(1.8%)
腸閉塞	—	1(1.8%)
肺炎	—	1(1.8%)
髄液漏症状	—	1(1.8%)
腹壁癒痕ヘルニア	—	1(1.8%)
発熱(>38℃)	3(4.7%)	36(64%)
腹痛	3(4.7%)	20(36%)
平均入院日数(範囲)	5.2(4-8)	11(9-41)
術後飲水開始日数(範囲)	1.0(0-2)	1.5(1-20)
術後食事開始日数(範囲)	2.0(1-4)	3.3(2-21)
追加外科的治療	7(11%)	0(0%)

は認めていない。大腸 ESD の長期予後に関する報告が他施設からもなされているが、当院と同様に良好な成績である^{7,8)}。

大腸 ESD と LAC の比較

近年、外科手術の低侵襲化が進んでおり、腸管切除が腹腔鏡下に施行される場合も多い。腹腔鏡補助下大腸切除術(laparoscopy assisted colorectal surgery : LAC)の安全性は確立しつつあり、今後さらなる普及が予想される治療法である。一方、大腸 ESD は 2011 年 2 月現在、先進医療の位置付けであり、その実施施設は限定されている。現状を考慮すると、本来大腸 ESD 適応病変であるにもかかわらず、LAC を含めた外科的切除が選択される可能性も否定できない。

当院で 2009 年 5 月から 2010 年 1 月までに治療が予定された早期大腸癌 120 例のうち、大腸 ESD が選択された症例は 64 例、LAC が選択された症例は 56 例であった。治療法は術前内視鏡診断で腺腫から粘膜内癌と診断された病変は、腫瘍径にかかわらず大腸 ESD が選択され、SM2 以深癌と診断された病変は LAC が選択された。比較検討の結果を Table 3 に示す。年齢や性別、腫瘍形や部位、合併症率にて両群に差はなかった。大腸 ESD 群は LAC 群に比し、治療時間が短く、術後の発熱や腹痛が少なかった。また、食事や飲水の開始時期も早期で、必要となる入院期間も短いという結果が得られた。しかし、大腸 ESD 群の約 10% が非治癒切除であり、追加の外科的治療が必要とされた。

以上の結果を考慮すると病変の背景(深達度)に差があり、大腸 ESD は追加治療が必要となる場合が約 1割存在するものの、LAC に比し低侵襲と考えられ、大腸 ESD の適応病変の治療は可能な限り大腸 ESD が施行されるべきと考えられた。実際、当院における腺腫・早期癌を対象とした検討において、大腸 ESD の導入の前後で、内視鏡治療後に追加外科手術が必要とされる割合は 0% から 10.2% に上昇しているものの、逆に腺腫・粘膜内癌・SM 微小浸潤癌に対する LAC の割合は 20.0% から 1.1% に減少しており⁹⁾、患者 QOL を考慮すると ESD の臨床的有用性が示されていると考える。

大腸 ESD の今後の展望

大腸 ESD の手技的難易度は高いとされるが、「大腸 ESD の現状」の項で述べたように、さまざまな機器の改良や手技の工夫がなされている。当院での 2010 年 1 月から 12 月の間に施行された大腸 ESD の穿孔率は 1% 未満であり、病変の適応を考慮すると EMR と比較しても安全性は確立している。大腸 ESD と LAC の比較検討結果を踏まえても、大腸 ESD 適応病変に対して、安易に外科的切除が選択されるべきではないと考えられる。しかしながら、大腸腫瘍性病変に対する適切な治療法の選択は、術前の内視鏡検査における病変の正確な評価が大前提となる。正確な術前病変

評価を行ったうえで、腺腫や粘膜内癌と診断された病変に対しては大腸 ESD を行い、SM 浸潤癌と診断された病変には LAC を含めた外科的切除を行うという治療方針は患者にとってもっとも適切と考えられる。

文 献

- 1) Saito Y et al : Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy* 33 : 682, 2001
- 2) Saito Y et al : Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors : a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 66 (5) : 966, 2007
- 3) Saito Y et al : A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 72 (6) : 1217, 2010
- 4) Shiro Oka et al : Current status in the occurrence of postoperative bleeding, perforation and residual/local recurrence during colonoscopic treatment in Japan. *Digestive Endoscopy* 22 : 376, 2010
- 5) 斎藤 豊ほか：側方発育型大腸腫瘍 (laterally spreading tumor : LST) 分類と意義：治療法選択からみた側方発育型大腸腫瘍 (LST) の分類と意義：ESD の立場から。 *胃と腸* 45 (6) : 1001, 2010
- 6) Uraoka T et al : Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 55 (11) : 1592, 2006
- 7) Niimi K et al : Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 42 (9) : 723, 2010
- 8) Nishiyama H et al : Endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Dis Colon Rectum* 53 (2) : 161, 2010
- 9) Kobayashi N et al : Treatment strategy for laterally spreading tumors in Japan : before and after the introduction of endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol* 24 (8) : 1387, 2009

0104



■ 典型例のみならず非典型例まで多数掲載した鑑別診断アトラス

炎症性腸疾患鑑別診断アトラス

編集 赤松泰次 (長野県立病院機構須坂病院内視鏡センター長)
高藤裕輔 (市立旭川病院消化器病センター長)
清水誠治 (大阪鉄道病院部長)

■ B5 判・314 頁 2010.10. ISBN978-4-524-26041-6

定価 9,975 円 (本体 9,500 円 + 税 5%)

VII. 大腸癌の検査・診断

大腸癌の内視鏡検査・診断

早期癌の深達度診断の要点

Essence of endoscopic diagnosis for the depth of early colorectal cancer

坂本 琢 齋藤 豊 中島 健 松田尚久

Key words : 早期大腸癌, 内視鏡診断, 深達度

はじめに

上部消化管領域の内視鏡治療, 特に我が国における胃癌治療では, 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) が広く普及し, 標準化されつつある治療といえる。大腸腫瘍の内視鏡治療でも ESD は注目され, その臨床的有用性が認識されてきており, 現在先進医療として認可されている。すなわち, ESD は病変径や局在, non-lifting sign (+) の病変など, 通常の内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection: EMR) では治療できずに外科的切除されていた病変も内視鏡的に切除可能で, 病変の組織診断を正確に行えることがその長所である。

一方, 内視鏡で切除できる病変の範疇が拡大したため, 外科治療との境界病変を ESD で切除する機会も増えるわけで, 内視鏡治療適応となる病変が原則的にリンパ節郭清を必要としない病変に限定されるという原則を常に念頭に置かなければならない。

2010年改訂版の‘大腸癌治療ガイドライン’では, 切除後の病理学的検索において, 垂直断端陰性例では, リンパ節転移の危険因子として‘癌の組織型’, ‘浸潤度’, ‘脈管侵襲’, ‘簇出’の4項目を評価することにより追加外科切除の必

要性を考慮することとなっているが¹⁾, これらの因子のうち内視鏡診断により推定できるのは‘浸潤度’のみである。すなわち, これを正確に判定することは内視鏡医の使命であり, ESD の普及に伴い術前内視鏡診断の重要性と責任が更に増すわけである。

深達度診断は, 拡大内視鏡を用いた pit pattern 観察により高精度に診断することが可能となり, これに精通することは ESD を含めた内視鏡治療を行う場合には必須事項とされる。更に, 近年 narrow-band imaging (NBI) の臨床的有用性がトピックとして議論されており, 同様に高い質的診断能が報告されつつある。

本稿では, これら拡大内視鏡を含めた内視鏡による深達度診断の要点を述べるとともに, 課題についても述べる。

1. 通常観察の要点

a. 通常観察像

内視鏡観察の第一歩は通常観察である。通常観察から読み取れる所見として, 病変径, 肉眼型, 緊満感, びらん・潰瘍の有無, ひだ集中, 病変の硬さ, 陥凹またはその局面性の有無, 腫瘍増殖を加味した腫瘍辺縁の形態や粘膜下腫瘍様形態などが挙げられる。近年, non-polypoid type すなわち平坦または陥凹型腫瘍の臨床的重

Taku Sakamoto, Yutaka Saito, Takeshi Nakajima, Takahisa Matsuda: Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital 国立がん研究センター中央病院 消化管内視鏡科

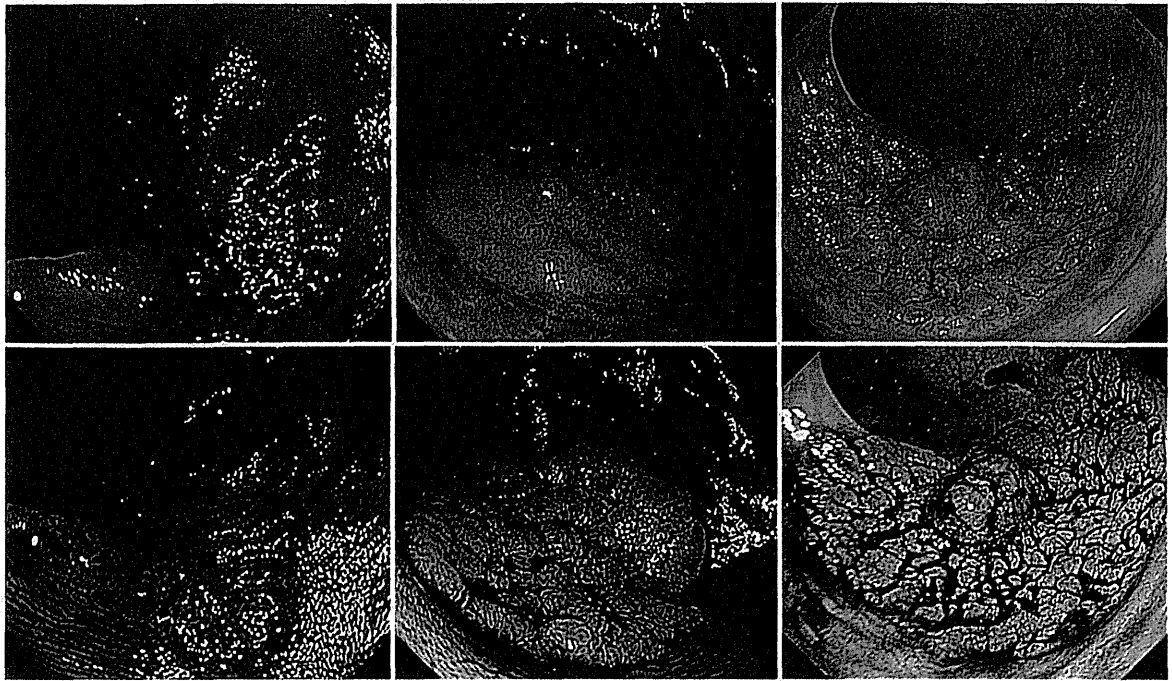


図1 Laterally spreading tumor (LST) の分類
左より LST-NG, LST-G(顆粒均一型), LST-G(結節混在型) 病変の典型像。

要性が注目されているが、それらを対象に SM 癌の有意所見として‘病変径’、‘白斑’、‘発赤’、‘硬さ’、‘緊満感’、‘ひだ集中’、‘深い陥凹’の有無を検討した結果が Matsuda らにより報告されている^{2,3)}。それによると‘白斑’、‘発赤’、‘硬さ’および‘深い陥凹’が単変量解析にて有意所見であった。特に陥凹所見については、1998 年に Saitoh らも SM 浸潤癌の指標の一つとして報告しており⁴⁾、陥凹の有無に着目した観察が大切である。

b. 肉眼形態

内視鏡治療の適応ならびにその方法を検討する際に非常に重要なのは、肉眼形態の評価である。特に側方発育型腫瘍 (laterally spreading tumor: LST) 病変は内視鏡治療の主たる治療適応の範疇となり、その形態の違いと大きさ別に SM 浸潤率を検討した結果を著者らが報告しており^{5,6)}、病変の臨床的特徴として銘記しておくべきである。

1) LST の形態分類 (図 1)

LST 病変は、その形態から顆粒型 (granular type: LST-G) と非顆粒型 (non granular type:

LST-NG) に大別され、前者は更に粗大結節を含む結節混在型 (mixed type) とほぼ均一な顆粒が集簇した顆粒均一型 (uniform type) に分類される。LST-G は 30mm を超えると 10% の SM 癌がみられ、更に病変径の増大に伴い SM 癌は増加する。それゆえ、30mm 以上の LST-G 病変、特に粗大結節を含む mixed type 病変については慎重に病変の深達度を評価したうえで、適切な治療を選択するようにならなければならない。一方、LST-NG 病変では 10mm を超えた段階で SM 癌率が高く、更に SM 浸潤部の評価が困難なことが半数程度認められるとのことより、通常 EMR で確実に一括切除できないと考える場合には、ESD により一括切除することを考えるべきであろう。このように、肉眼形態の評価からでも、病変の内視鏡治療方針をおおむね決定することができる。

2) 発育様式による分類

Shimoda, Ikegami らにより報告された PG (polypoid growth), NPG (non polypoid growth) 分類⁷⁾は、元来病理組織標本上での診断がベースとなっているが、病変の悪性度を推測できる