

報 告

表在食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 導入の経験

柳井秀雄, 谷岡ゆかり, 坂口栄樹, 祐徳浩紀, 仙譽 学¹⁾,
松永尚治¹⁾, 林 弘人²⁾, 矢原 昇²⁾, 村上知之³⁾

独立行政法人国立病院機構関門医療センター 消化器科 下関市後田町1丁目1-1 (〒751-8501)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター 総合診療部¹⁾ 下関市後田町1丁目1-1 (〒751-8501)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター 外科²⁾ 下関市後田町1丁目1-1 (〒751-8501)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター 病理部³⁾ 下関市後田町1丁目1-1 (〒751-8501)

Key words : 内視鏡的粘膜下層剥離術, 表在食道癌

和文抄録

表在食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD) の導入には, 偶発症への懸念などから, 慎重な配慮が必要と考えられる。われわれは, 食道EMR等13病巣・胃ESD39病巣・胃EMR86病巣の経験の後に, 食道外科医師の協力のもとで, 表在食道病巣8例9病巣に対してESDを, 安全に施行し得た。食道へのESDの導入には, 術者および介助者の, 胃におけるESDおよび食道におけるEMR等への一定の習熟が有用であった。

はじめに

早期胃癌においては, 1984年のstrip biopsyの開発以降の長期予後の判明に伴い, 内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection, EMR) が, リンパ節転移が無いと推定される病巣における標準的な治療法としての位置付けを獲得している¹⁻³⁾。近年では, さらにサイズの大きな腫瘍の切除を可能とした内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD) が開発され普及し

つつ有る⁴⁾。しかし, ESDについては, EMRに比して出血・穿孔等の偶発症の頻度が高く, 技術の習熟に時間を要し, 治療時間もやや長く, 使い捨て機材のコストも高い, などの問題点も存在し, EMRとの使い分けも課題と成っている⁵⁻⁶⁾。

一方, 食道癌は, 胃癌と比較して壁深達度の浅い粘膜筋板 (muscularis mucosae, MM) までの浸潤ですでに10%程度のリンパ節転移を生じる悪性度の高い腫瘍であるものの, これに対する外科手術の侵襲も大きい。腫瘍が上皮内 (epithelium, EP) あるいは粘膜固有層 (lamina propria mucosae, LPM) までに止まり転移の可能性が無いと推定される場合には, 低侵襲性の内視鏡的治療への期待も大きい。食道癌診断・治療ガイドライン (2007年4月版) では, 食道癌に対する内視鏡的切除の絶対的適応は, 「壁深達度EPないしLPMと診断され, かつ周在性2/3以下のもの」とされている⁷⁾。このため, 最近では, 表在食道癌に対しても, ESDの応用が進みつつある。しかし, 食道では, 穿孔・縦隔炎・皮下気腫・術後狭窄などの偶発症の重篤化への懸念や, 緊急手術の侵襲が胃に比べて大きいことから, ESDの導入には, 慎重な配慮が必要と考えられる⁸⁾。

われわれは, すでに胃ESDおよび食道EMRの一定の経験を有していたことから, 表在食道癌へのESD導入を行った。食道外科医師の協力のもとで,

食道ESD導入を安全に行い得たので、その経験を報告する。

対象と方法

関門医療センター消化器科では、2004年4月から2007年12月までの3年9ヵ月間に、胃上皮性腫瘍約270病巣、食道約30病巣に対して、EMRあるいはESDを行った。われわれは、食道病巣に対しては、初期にはEMR (Strip biopsyあるいは幕内チューブ)のみを用いてきた。しかし、胃ESDへの術者および介助者の習熟にともない、2006年1月より、想定切除範囲が2 cm以上で周在性が3分の2周以下の、20 MHz細径プローブ超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography, EUS)での術前深達度が粘膜内の可能性の有る病巣 (EUS-MあるいはEUS-M/SM境界領域)に対してESDを選択し、食道ESDを開始した⁹⁻¹⁰⁾。想定切除範囲が1 cm未満の病巣にはEMR等を選択し、1 cm以上-2 cm未満のものでは、EMRあるいはESDを適宜選択している。初回食道ESD時点での、現施設での術者の経験は、食道EMR等13病巣・胃ESD39病巣・胃EMR86病巣であった。

食道ESDには、ITナイフおよびフックナイフを用い、小山らの成書やライブ・デモンストレーションでの熟練術者の実技提示と手技に関する質疑、日本消化器内視鏡学会セミナーでの手技に関する質疑等、を参考とした¹¹⁾。内視鏡は、通常の1チャンネルスコープに先端キャップを装着して用いた。局注剤はエピソリン・インジゴカルミン添加グリセオール、高周波電源はエルベICC200を用いた。局注液の量は、当初7 ml程度を用い、病巣のサイズや剥離中の粘膜下層の状況により適宜追加した。高周波電流は、周囲切開時にはエンドカットモード100W、剥離時にはソフト凝固80W、止血にはフォースト凝固60W、を用いた。

術中の鎮静には、初期には、ミダゾラムを用いていたが、その後は、麻酔科医師の助言の下、術前に塩酸ペンタゾシン15mg・塩酸ヒドロキシジン25mgの筋注、術中にはプロポフォール維持量の半量程度 (1.5mg/kg/時)の持続静注を用いた。術中には、SpO₂・血圧・心電図のモニターを行っている。術中は、麻酔科医師に、必要に応じて電話での助言

あるいは来診をいただいた。

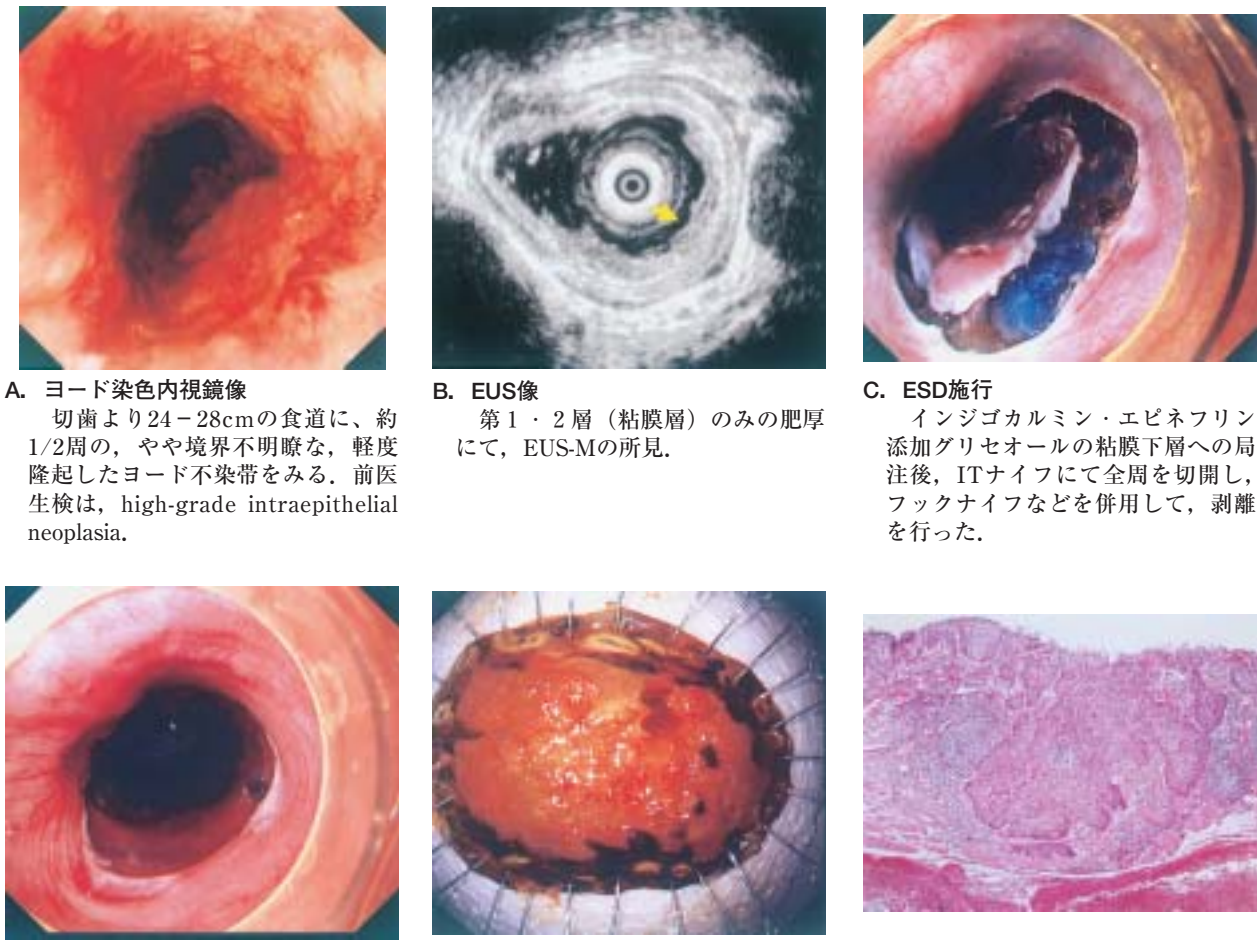
また、関門医療センターには、複数の食道外科医師が常勤しており、周在性の広い病巣には、胸腔鏡下または胸腔鏡補助下食道亜全摘術あるいは縦隔鏡補助下食道抜去術を適宜選択している。食道ESD施行に際して、外科医師には、事前の食道ESD施行予定の連絡により、当日、必要に応じて内視鏡室に来診いただける態勢を取っていただいた。外科医師には、自身の他の事務業務等を行いつつ院内ですぐに連絡が付く状況を、お願いした。

ESDの中止を考慮するのは、クリップ閉鎖困難な穿孔・止血困難な出血・高度な縦隔気腫・高度な皮下気腫、などが生じた場合である。また、他施設の報告では、ESD中止当日の外科的処置は、外科的縦隔ドレナージ等であり、即座に外科的食道切除へ移行する事は少ない。外科的処置の選択は、外科医師の判断と成る。ESDが、午後8時を越える場合は、一旦休止として鎮静を解き、翌日にESDを続行する事を想定した。

切除標本は、食道癌取り扱い規約に準じ、伸展・ホルマリン固定後に、表面をヨード染色し、ESD術者自身が、およそ2~3 mm幅で切り出した。

結 果

期間中、術前深達度が超音波内視鏡検査にて粘膜内 (EUS-M) あるいは粘膜内から粘膜下層境界領域 (EUS-M/SM境界領域) であった表在食道病巣8例9病巣に対してESDを施行した。対象の性別・年齢は、男性6名・女性2名、58歳から84歳であった。病巣の長径は3 cmから5 cm、周在性は2/3周までであった。病理学的最終診断は、重層扁平上皮癌7例8病巣 (EP: 4, LPM: 3, MM: 1)・高度異形成1例1病巣であった。EUS-Mの8病巣は、病理学的に異形成1・EP4・LPM2・MM1であり、EUS-M/SM境界領域の1病巣は、LPMであった。MMであった1病巣においても脈管侵襲は陰性であり、ESD結果で判明の転移リスクのために追加手術が必要と判定された症例は経験していない。全病巣、組織学的に深部および側方断端癌陰性の一切片切除であった。これら9病巣において、食道ESDは、顕出血や穿孔などの重篤な偶発症無く終了している (症例1・図1)。施行に長



A. ヨード染色内視鏡像
 切歯より24-28cmの食道に、約1/2周の、やや境界不明瞭な、軽度隆起したヨード不染帯をみる。前医生検は、high-grade intraepithelial neoplasia.

B. EUS像
 第1・2層(粘膜層)のみの肥厚にて、EUS-Mの所見。

C. ESD施行
 インジゴカルミン・エピネフリン添加グリセロールの粘膜下層への局注後、ITナイフにて全周を切開し、フックナイフなどを併用して、剥離を行った。

D. ESD後
 病巣全域の剥離後。顕出血や穿孔なし。

E. 切除標本ルーペ像(ヨード染色)
 切片サイズは4.5cm×3cm。周囲の凝固マークを含めて、ヨード不染病巣が、一切片切除されている。

F. 切除切片組織像(H E染色・40倍)
 病理学的には、MM, ly0, v0, 側方および深部断端に癌陰性であった。深達度MMながら、脈管因子陰性にて、転移リスクは低いと判定され、追加手術は行っていない。

図1 58歳男性 表在食道癌 0-IIa型

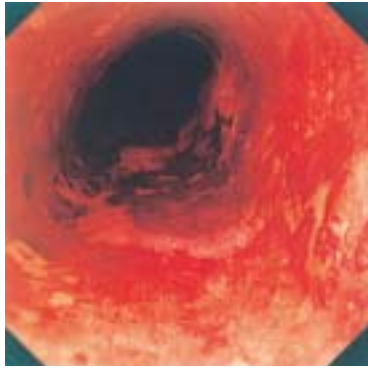
時間(6時間)を要した症例や、切除範囲の設定や切片への凝固アーチファクトなどの問題を経験した。食道ESDは、全て、当日終了した。2例で、食物通過障害を伴う術後狭窄を生じ、内視鏡的バルーン拡張術を要した(症例2・図2)。

外科医師には、剥離深度に不安を感じた3例で来診いただき、内視鏡像を観察していただき、剥離を継続して大丈夫であろうとのアドバイスをいただいた。

考 案

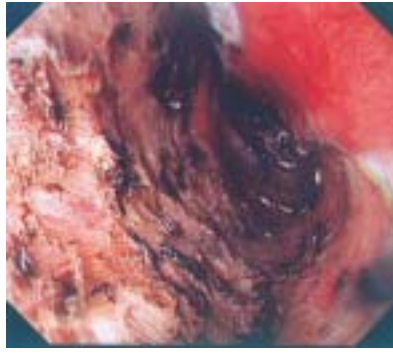
われわれの経験では、食道ESDの導入には、術者ならびに介助者の、事前の、胃における40病巣程

度のESDの経験と食道における10病巣程度のEMRの経験が、有用であった。すなわち、胃においてESDの基本的な周囲切開や剥離の操作に習熟し、出血・穿孔等の偶発症への対処を経験した上で、その後、管腔が狭く、壁が薄く、心拍動などの影響の有る食道でのESDへ進んだ事により、安全な食道ESDの導入が可能と成ったものと考えられた。ESDの全国研究会レベルでは、一般に、胃での50例程度のESDの経験が有れば、初心者に教えて良いであろうと発言される事が多い。胃ESDは、前庭部では比較的容易で、噴門近傍や胃体部大わんでは困難であるが、50例程度の経験により、その様な部位の経験も含まれると思われる。また、臓器の相違から、われわれは、食道でのEMRの経験も有用



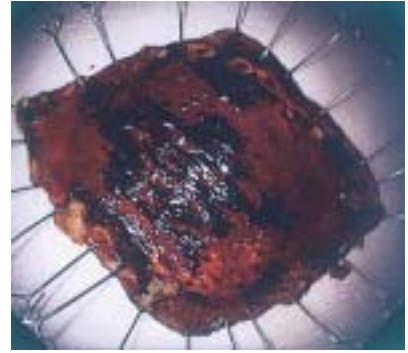
A. ヨード染色内視鏡像

切歯より30-35cmの食道に、約1/2周の、リング状のヨード不染帯をみる。前医生検は重層扁平上皮癌。EUSでは、一部で、第2層(粘膜層)・3層(粘膜下層)の境界不明瞭にて、EUS-M/SM境界領域の所見であった。



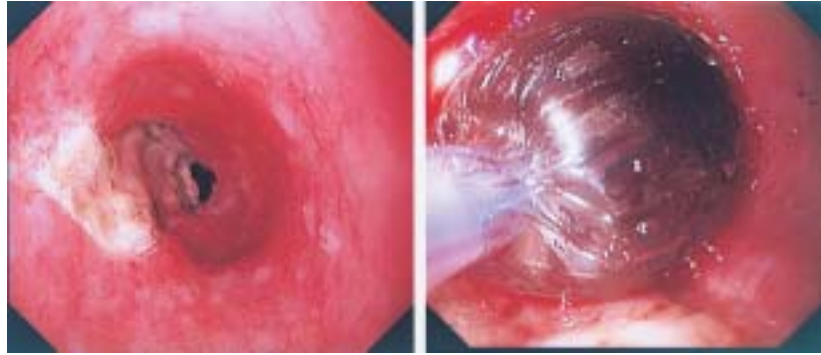
B. ESD後

ESD術中にやや小出血が頻回であったが、顕出血や穿孔は、なし。剥離面では、電気凝固による変性が、やや強い。



C. 切除標本ルーベ像(ヨード染色)

切片サイズは6cm×4cm。ヨード不染病巣が、一切片切除された。病理学的には、LPM, ly0, v0, 側方および深部断端に癌陰性であった。



D・E. 術後狭窄と内視鏡的拡張術

周在性2/3以下の病巣ながら、食道ESD後に狭窄を生じ、合計7回のバルーン拡張を要した。小出血に対する頻回の電気凝固止血を要し、そのため、組織破壊がやや強く、術後狭窄の要因と成った可能性が考慮された。

図2 82歳 男性。表在食道癌 0-IIc型

と考えている。

ESDの導入に関しては、手技の難易度が高く偶発症も懸念される事から、最初期の動物モデルでの研修・先進施設での研修・地域でのセンター化、などが提案されている¹²⁻¹³⁾。胃に比して壁が薄く偶発症の懸念が高く、重篤化し易いと思われる食道では、ESDの安全な導入のためには、本経験の様な、胃および食道における内視鏡的治療の習熟の経過を経る事が、重要であると考えられた。

また、ESDに際して、治療適応設定時や施行中に食道外科医師の協力が得られる態勢は、重要であった。関門医療センター外科では、7年間に145例の悪性食道疾患が経験され、うち81例で切除が行わ

れている。この様な外科側の実績のもとで、個々の症例において表在食道癌のESD適応の設定を無理なく行う事ができた。

ESDの導入により、表在食道癌に関して、われわれは、EMR・ESD・低侵襲性の外科手術の組み合わせにより、適切な切除体系を構築できるものと期待している。今後は、さらに放射線療法・化学療法との適切な住み分け、高齢者や超高齢者における最適な治療戦略について、検討を行って行きたい。

結 語

食道へのESDの導入には、術者および介助者の、胃におけるESDおよび食道におけるEMR等への一定の習熟が有用であった。また、食道外科医師の協力は、重要であった。

付記：本論文の要旨は、第99回日本消化器内視鏡学会中国地方会（2007年12月1日・岡山市）にて報告した。

文 献

- 1) 多田正弘, 嶋田正勝, 柳井秀雄, 有馬巧三良, 菊田幹夫, 岡崎幸紀, 竹本忠良, 木下善二, 木下久美子, 飯田洋三, 渡辺英伸. 新しい胃生検法“Strip” biopsyの開発. 胃と腸 1984; **19**: 1107-1116.
- 2) Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993; **25**: 445-451.
- 3) Yanai H, Matsubara Y, Kawano T, Okamoto T, Hirano A, Nakamura Y, Nakamura H, Nishikawa J, Okita K. Clinical impact of strip biopsy for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2004; **60** (5): 771-777.
- 4) Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; **41**: 929-942.
- 5) 八木雄史, 柳井秀雄, 芥川宜子, 弘中孝治, 坂口栄樹, 山下裕章, 石垣賀子, 鶴田園子, 古谷卓三. 早期胃癌の内視鏡的胃粘膜切除に伴う穿孔・穿通を保存的に加療し得た3例. 山口医学 2007; **56**: 49-54.
- 6) 柳井秀雄, 谷岡ゆかり, 坂口栄樹, 祐徳浩紀, 松永尚治, 仙誉 学. 早期胃癌におけるstrip biopsyとESDの選択. 臨床消化器内科 2008; **23**: 65-70.
- 7) 日本食道学会. 内視鏡的治療 (Endoscopic treatment). 食道癌診断・治療ガイドライン. 日本食道学会・編, 2007年4月版. 金原出版株式会社, 東京, 2007, 10-13.
- 8) Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Hujismans J, Vieth M, Stolte M, Berres M, Ell C. Curative endoscopic therapy in patient with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy* 2007; **39**: 30-35.
- 9) Yanai H, Harada T, Okamoto T, Hirano A, Takeo S, Yoshida T, Okita K, Kawano T. Prognostic value and interobserver agreement of endoscopic ultrasonography for superficial squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective study. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; **34**: 1-8.
- 10) 坂野文香, 坂井田功, 柳井秀雄, 谷岡ゆかり, 坂口栄樹, 祐徳浩紀, 矢原 昇, 林 弘人. 食道癌における細径プローブ超音波内視鏡検査のクリニカル・インパクト. 消化管の臨床 2007; **13**: 79-82.
- 11) 小山恒男. Endoscopic Surgery切開・剥離EMR-Hookナイフを中心に-. 日本メデイカルセンター, 東京, 2003.
- 12) 西元史哉, 後藤田卓志, 小田一郎, 濱中久尚, 斉藤大三. ESDを行うまでに身につけるべき基本手技と技術レベル. 消化器内視鏡 2005; **17**: 611-617.
- 13) 今川 敦, 河原祥朗, 藤木茂篤, 永原照也, 神崎洋光, 藤本 剛, 平良明彦, 柘野浩史, 矢作直久, 竹中龍太, 岡田裕之, 白鳥康史. ESDのトレーニング法. 消化器内視鏡 2005; **17**: 619-623.

Safe Introduction of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Cancer

Hideo YANAI, Yukari TANIOKA, Eiki SAKAGUCHI, Kouki YUTOKU, Manabu SENYO¹⁾, Naoharu MATSUNAGA¹⁾, Hiroto HAYASHI²⁾, Noboru YAHARA²⁾ and Tomoyuki MURAKAMI³⁾

Department of Gastroenterology and Hepatology, National Hospital Organization, Kanmon Medical Center, 1-1-1 Ushiroda, Shimonoseki, Yamaguchi 751-8501, Japan

1) Department of General Medicine, National Hospital Organization, Kanmon Medical Center, 1-1-1 Ushiroda, Shimonoseki, Yamaguchi 751-8501, Japan

2) Department of Surgery, National Hospital Organization, Kanmon Medical Center, 1-1-1 Ushiroda, Shimonoseki, Yamaguchi 751-8501, Japan

3) Department of Pathology, National Hospital Organization, Kanmon Medical Center, 1-1-1 Ushiroda, Shimonoseki, Yamaguchi 751-8501, Japan

SUMMARY

Careful introduction is needed for endoscopic submucosal dissection (ESD) for superficial esophageal cancer (SEC) because of potentially serious complication. We safely introduced ESD for 9 SEC lesions of 8 cases after experience of endoscopic mucosal resection (EMR) for 13 esophageal lesions, ESD for 39 gastric lesions and EMR for 86 gastric lesions under close communication with esophageal surgeons. Communication with surgeons and such experience of ESD and EMR are thought to be important for safe introduction of ESD for SEC.